

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olipudase alfa (Xenpozyme[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	42
4.2.5.3 Meta-Analysen	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	77
4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT	77
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	80
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens – RCT ...	81

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Veränderung der DL _{CO} – RCT	86
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens – RCT	92
4.3.1.3.1.5	Morbidität: <i>Splenomegaly Related Score</i> (SRS) – RCT	96
4.3.1.3.1.6	Morbidität: <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) – RCT	100
4.3.1.3.1.7	Morbidität: <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) – RCT ..	105
4.3.1.3.1.8	Morbidität: FACIT-Dyspnea-Fragebogen – RCT	110
4.3.1.3.1.9	Morbidität: <i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i> (PGIS) – RCT	114
4.3.1.3.1.10	Morbidität: <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) – RCT	118
4.3.1.3.1.11	Morbidität: <i>EuroQol 5 Dimension, 5 Level</i> – Visuelle Analogskala (EQ-5D-5L – VAS)	122
4.3.1.3.1.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: <i>Short Form-36 Health</i> <i>Survey</i> (SF-36)	125
4.3.1.3.1.13	Unerwünschte Ereignisse	128
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	150
4.3.1.3.2.1	Subgruppenmerkmal Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline	154
4.3.1.3.2.2	Subgruppenmerkmal Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline	155
4.3.1.3.2.3	Subgruppenmerkmal Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline	158
4.3.1.3.2.4	Subgruppenmerkmal Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline	161
4.3.1.3.2.5	Subgruppenmerkmal Schweregrad der Einschränkung der CO- Diffusionskapazität	163
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	165
4.3.2	Weitere Unterlagen	165
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	165
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	165
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	166
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	166
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	166
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	169
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	169
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	171
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	172
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	172
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	173

4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	173
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	175
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	176
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite	177
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	178
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	179
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	186
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	187
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	187
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Prozentuale Veränderung der DL _{CO} – weitere Untersuchungen	191
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) – weitere Untersuchungen	194
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Veränderung des Z-Scores Körpergröße – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.6	Morbidität: PedsQL <i>Multidimensional Fatigue Scale</i> – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.3.3.7	Morbidität: PedsQL <i>Pediatric Pain Questionnaire</i> – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PedsQL <i>Generic Core Scales</i> – weitere Untersuchungen	208
4.3.2.3.3.9	Unerwünschte Ereignisse	211
4.3.2.3.3.10	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	217
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	217
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	218
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	218
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	219
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	226
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	227
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	227
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	227
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	227
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	228
4.6	Referenzliste	229
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		233
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		238
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		240

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... 241
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 249
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 269

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Olipudase alfa	18
Tabelle 4-2: Olipudase alfa Dosissteigerungsschema für erwachsene Patienten.....	33
Tabelle 4-3: Olipudase alfa Dosissteigerungsschema für pädiatrische Patienten	34
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Olipudase alfa	35
Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Olipudase alfa.....	36
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden.....	44
Tabelle 4-7: <i>A priori</i> definierte Subgruppen in der ASCEND-Studie	57
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität.....	80
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-20: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	81
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) zu Woche 52 – Sensitivitätsanalysen.....	84

Tabelle 4-24: Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße ≥ 30 % zu Woche 52.....	85
Tabelle 4-25: Prozentuale Veränderung der DL _{CO}	86
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung der DL _{CO} in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der DL _{CO} (% vom Sollwert) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Woche 52 – Sensitivitätsanalysen	89
Tabelle 4-29: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der DL _{CO} um ≥ 15 % zu Woche 52.....	90
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die absolute Veränderung der DL _{CO} (% vom Sollwert) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-31: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens	92
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-34: SRS	96
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-36: Ergebnisse für SRS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des SRS zu Woche 52 – Sensitivitätsanalysen	99
Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SRS um ≥ 18 Punkte zu Woche 52.....	99
Tabelle 4-39: BFI	100
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-41: Ergebnisse für BFI – Item 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	101
Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BFI – Item 3 um $\geq 2,5$ Punkte zu Woche 52.....	103
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die BFI-Summenskalen „Schwere der Fatigue“ und „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-44: BPI-SF	105
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-46: Ergebnisse für BPI-SF – Item 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107

Tabelle 4-47: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BPI-SF – Item 3 um ≥ 4 Punkte zu Woche 52.....	108
Tabelle 4-48: Ergebnisse für BPI-SF - Summenskalen “Schmerzintensität” und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-49: FACIT-Dyspnea-Fragebogen	110
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-52: Anteil der Patienten mit einer Reduktion auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ um ≥ 7 Punkte zu Woche 52	113
Tabelle 4-53: PGIS.....	114
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den PGIS– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-56: PGIC	118
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den PGIC– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-59: Anteil der Responder zu Woche 52	121
Tabelle 4-60: EQ-5D-5L – VAS	123
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L – VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-62: Ergebnisse für EQ-5D-5L – VAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-63: <i>Short Form-36 Health Survey</i> (SF-36)	125
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-65: Ergebnisse für SF-36 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-66: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	128
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-68: Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche).....	129
Tabelle 4-69: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	131
Tabelle 4-70: Schwere UE nach SOC und PT	140
Tabelle 4-71: Schwerwiegende UE nach SOC und PT	144
Tabelle 4-72: UE von speziellem Interesse (UESI)	148
Tabelle 4 -73 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	152

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DFI12712 (ASCEND) und <Effektmodifikator>	153
Tabelle 4-75: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline</i>	154
Tabelle 4-76: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline</i>	155
Tabelle 4-77: Prozentuale Veränderung der DL _{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline</i>	156
Tabelle 4-78: Absolute Veränderung der DL _{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline</i>	157
Tabelle 4-79: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline</i>	158
Tabelle 4-80: Prozentuale Veränderung der DL _{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline</i>	159
Tabelle 4-81: Absolute Veränderung der DL _{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline</i>	160
Tabelle 4-82: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline</i>	161
Tabelle 4-83: Prozentuale Veränderung der DL _{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität</i>	163
Tabelle 4-84: Absolute Veränderung der DL _{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität</i>	164
Tabelle 4-85: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	165
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	166
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	167
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	167
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	168
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	168
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	170
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	171
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	171
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	172
Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173

Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-99: Studienpool – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-101: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-103: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-105: Operationalisierung der Mortalität.....	187
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-107: Operationalisierung der prozentualen Veränderung des Milzvolumens.....	188
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentualen Veränderung des Milzvolumens in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	189
Tabelle 4-109: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-110: Operationalisierung der prozentualen Veränderung der DL _{CO}	191
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentualen Veränderung der DL _{CO} in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-112: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der DL _{CO} – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-113: Operationalisierung der prozentualen Veränderung des Lebervolumens.....	194
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentualen Veränderung des Lebervolumens in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-115: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-116: Operationalisierung der Veränderung des Z-Scores Körpergröße	197

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Z-Scores Körpergröße in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Veränderung des Z-Scores Körpergröße – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-119: Operationalisierung der PedsQL <i>Multidimensional Fatigue Scale</i>	200
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PedsQL <i>Multidimensional Fatigue Scale</i> in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-121: Ergebnisse für die PedsQL <i>Multidimensional Fatigue Scale</i> (patientenberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-122: Ergebnisse für die PedsQL <i>Multidimensional Fatigue Scale</i> (elternberichtet: Kinder und Jugendliche 2 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-123: Operationalisierung des PedsQL <i>Pediatric Pain Questionnaire</i>	204
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PedsQL <i>Pediatric Pain Questionnaire</i> in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den PedsQL <i>Pediatric Pain Questionnaire</i> – (patientenberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den PedsQL <i>Pediatric Pain Questionnaire</i> – (elternberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-127: Operationalisierung der PedsQL <i>Generic Core Scales</i>	208
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PedsQL <i>Generic Core Scales</i> in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-129: Ergebnisse für die PedsQL <i>Generic Core Scales</i> (patientenberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-130: Ergebnisse für die PedsQL <i>Generic Core Scales</i> (elternberichtet: Kinder und Jugendliche 2 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-131: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	211
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PedsQL <i>Generic Core Scales</i> in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-133: Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schmerzhafte UE und Therapieabbrüche)	212
Tabelle 4-134: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	213
Tabelle 4-135: UE von speziellem Interesse (UESI)	216
Tabelle 4-136: Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen.....	218
Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	227

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI12712 (ASCEND) ..	250
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI13803 (ASCEND-Peds)	261
Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND	270
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-Peds	286

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4–1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 4–2: Studiendesign der ASCEND-Studie (DFI12712)	74
Abbildung 4–3: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens von Baseline zu Woche 52.....	84
Abbildung 4–4: Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (% vom Sollwert) von Baseline zu Woche 52.....	89
Abbildung 4–5: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens von Baseline zu Woche 52...	95
Abbildung 4–6: Veränderung des SRS von Baseline zu Woche 52	98
Abbildung 4–7: Veränderung des BFI – Item 3 von Baseline zu Woche 52	103
Abbildung 4–8: Veränderung des BPI-SF – Item 3 von Baseline zu Woche 52	108
Abbildung 4–9: Veränderung auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ von Baseline zu Woche 52.....	113
Abbildung 4–10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Abbildung 4–11: Studiendesign der ASCEND-Peds-Studie (DFI13803)	184
Abbildung 4–12: Patientenindividuelle Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52	191
Abbildung 4–13: Patientenindividuelle Veränderung der DL _{CO} von Baseline zu Woche 52	194
Abbildung 4–14: Patientenindividuelle Veränderung des Lebervolumens (MN) von Baseline zu Woche 52	197
Abbildung 4–15: Patientenindividuelle Veränderung des Z-Scores Körpergröße von Baseline zu Woche 64	200
Abbildung 4-16: Patientenfluss der ASCEND-Studie - mITT-Population	260
Abbildung 4-17: Patientenfluss der ASCEND-Peds-Studie - mITT-Population.....	268

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASM	<i>Acid Sphingomyelinase</i>
ASMD	<i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory - Short Form</i>
CO	Kohlenmonoxid
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DBS	<i>Dried Blood Spot Test</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DL _{CO}	<i>Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i> (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DLT	Dosislimitierende Toxizität
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimension, 5 Level</i>
ETP	<i>Extension Treatment Period</i>
EU	Europäische Union
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ILD	<i>Interstitial lung disease</i> (interstitielle Lungenerkrankung)
IPF	<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> (idiopathische Lungenfibrose)
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IU	<i>International Unit</i>
IXRS	Interaktives Voice-/Web-Response-System
k. A.	keine Angaben

KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS	<i>Least Squares</i>
MCS	<i>Mental Component Summary</i> (psychische Summenskala)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
mITT	<i>modified Intention To Treat</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MN	<i>Multiples of Normal</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
n. d.	nicht durchgeführt
NB	nicht bestimmbar
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAP	<i>Primary Analysis Period</i>
PCS	<i>Physical Component Summary</i> (körperliche Summenskala)
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i>
PP	<i>Per Protocol</i>
PRO	<i>Patient-reported Outcomes</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	<i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz)
RR	<i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko)
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard Error</i> (Standardfehler)
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SRS	<i>Splenomegaly Related Score</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Olipudase alfa 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 (Kurzbezeichnung des Anwendungsgebiets: Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten). Für dieses Anwendungsgebiet soll in diesem Dossier festgestellt werden, ob und in welchem Ausmaß Olipudase alfa einen Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie aufweist.

Durch die Anerkennung von Olipudase alfa als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Die Nutzenbewertung von Olipudase alfa erfolgt bei erwachsenen und pädiatrischen ASMD-Patienten auf Basis der Zulassungsstudien. Es handelt sich um die randomisierte, kontrollierte Studie DFI12712 (ASCEND) und die einarmige, pädiatrische Studie DFI13803 (ASCEND-Peds).

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 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.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa sind Studien relevant, die Olipudase alfa im Vergleich zur bisher verfügbaren Standardtherapie für ASMD untersuchen. Hierbei werden insbesondere Studien höchster Evidenzstufe (RCT) herangezogen. Da es sich bei ASMD um eine chronische Erkrankung handelt, sollte die Studiendauer mindestens 24 Wochen betragen. Mindestens einer der berichteten Endpunkte sollte patientenrelevant sein. Die Publikation zu den ausgewählten Studien sollte außerdem ein Mindestmaß an Informationsgehalt enthalten, um die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu ermöglichen. Die Einschlusskriterien sind in der folgenden Tabelle definiert:

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Olipudase alfa

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E1	Patientenpopulation	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit ASMD	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet von Olipudase alfa definiert [1]
E2	Intervention	Olipudase alfa entsprechend der Fachinformation	Dosierung und Anwendung, die der Zulassung von Olipudase alfa entsprechen
E3	Komparator	Placebo + symptomatische Behandlung	Entspricht der bisherigen Standardtherapie (ausschließlich symptomatische Behandlung)
E4	Endpunkte	Die Studie muss mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben	Vgl. 5. Kapitel §3 der VerfO des G-BA
E5	Studientyp und -design	Randomisierte, kontrollierte Studien und einarmige Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen	Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der VerfO des G-BA); Bewertung des Zusatznutzens in einer chronischen Erkrankung.
E6	Publikationstyp	Volltextpublikation oder Studienbericht in deutscher oder englischer Sprache mit einem Mindestmaß an Informationsgehalt	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin
VerfO: Verfahrensordnung, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.			

Ergänzend zu direkt vergleichenden Studien werden auch weitere Untersuchungen zu Olipudase alfa im Anwendungsgebiet in dieses Dossier einbezogen. Es gelten für die Literatursuche nach nicht vergleichenden Studien dieselben Einschlusskriterien wie in Tabelle 4-1, abgesehen von den Einschlusskriterien E3 und E5. Des Weiteren wird bei nicht-vergleichenden Studien die Patientenpopulation (E1) auf pädiatrische Patienten beschränkt.

Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Olipudase alfa erfolgt bei erwachsenen und pädiatrischen ASMD-Patienten auf Basis der Zulassungsstudien. Es handelt sich um die randomisierte, kontrollierte Studie DFI12712 (ASCEND) und die einarmige, pädiatrische Studie DFI13803 (ASCEND-Peds).

Die ASCEND-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 36 erwachsenen Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf den Olipudase-alfa-Arm und den Placebo-Arm randomisiert wurden. Die Studie besteht aus zwei Phasen, wobei die ersten 52 Wochen der Behandlung die randomisierte Phase (*Primary Analysis Period*, PAP) darstellt, welche in diesem Dossier betrachtet wird. Am Anschluss an die randomisierte Phase erhalten auch die Patienten, die zuvor in den Placebo-Arm randomisiert wurden, die Behandlung mit Olipudase

alfa. Diese Verlängerungsphase (*Extension Treatment Period*, ETP) findet für die Nutzenbewertung keine Berücksichtigung. Als Morbiditätsendpunkte wurden u. a. die prozentuale Veränderung des Milz- und des Lebervolumens sowie der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DL_{CO}) erhoben. Des Weiteren wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet. Die Sicherheit von Olipudase alfa wurde anhand der im Studienverlauf erfassten unerwünschten Ereignisse untersucht.

Die ASCEND-Peds-Studie ist eine einarmige, offene Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der explorativen Untersuchung der Wirksamkeit von Olipudase alfa in der pädiatrischen Population. Es wurden 20 pädiatrische Patienten unter 18 Jahre in die Studie eingeschlossen und 64 Wochen mit Olipudase alfa behandelt. Wie in der ASCEND-Studie wurden in der ASCEND-Peds-Studie u. a. die prozentuale Veränderung des Milz- und des Lebervolumens sowie der DL_{CO} erhoben. Die Sicherheit wurde ebenfalls anhand der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse untersucht. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde explorativ betrachtet.

Im Zulassungsverfahren von Olipudase alfa wurde die ASCEND-Peds-Studie herangezogen, um einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population durchzuführen [2]. Diesem Vorgehen wird in diesem Dossier gefolgt, in dem der Zusatznutzen von Olipudase alfa von den Erwachsenen auf die Kinder übertragen wird.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Es erfolgt für beide Studien eine Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Die entsprechenden Fragebögen zum Verzerrungspotenzial finden sich in Anhang 4-F dieses Dokuments.

Für die RCT ASCEND wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt. Bei der ASCEND-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie und ist damit als Evidenz der Stufe Ib einzuordnen. Es kann demnach von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse ausgegangen werden.

Für die Studie ASCEND-Peds ergibt sich aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Olipudase alfa wird auf Grundlage der ASCEND-Studie abgeleitet. Die Ergebnisse der ASCEND-Peds-Studie werden unterstützend dargestellt, um eine Übertragung des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population zu ermöglichen.

Mortalität

Es traten in keiner der beiden Studien Todesfälle auf.

Morbidität*Prozentuale Veränderung des Milzvolumens*ASCEND

Das Milzvolumen der Patienten im Olipudase-alfa-Arm ist zu Woche 52 im Vergleich zum Kontrollarm signifikant reduziert:

- Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: -39,927 [-47,051; -32,803], $p = < 0,0001$;
Hedges' g [95 %-KI]: -3,791 [-4,468; -3,115]

Fast alle Patienten ($n = 17$) im Olipudase-alfa-Arm erreichten eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 30 %, während im Placebo-Arm kein Patient eine derartige Reduktion erreichte:

- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 39,81 [10,96; 144,69], $p = < 0,001$
- Relatives Risiko [95 %-KI]: Nicht bestimmbar (NB) [NB; NB], $p = \text{NB}$
- Risikodifferenz [95 %-KI]: 107,71 [-123,05; 338,47], $p = 0,349$

ASCEND-Peds

In der pädiatrischen Population zeigte sich zu Woche 52 eine signifikante Reduktion des Milzvolumens sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die drei Alterskohorten:

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52:

- Gesamtpopulation
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -49,211 (1,987) [-53,385; -45,037], $p = < 0,0001$
- Jugendliche (12 – < 18 Jahre)
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -46,936 (1,645) [-54,014; -39,858], $p = 0,0012$
- Kinder (6 – < 12 Jahre)
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -46,038 (3,605) [-54,562; -37,514], $p = < 0,0001$
- Kleinkinder (Geburt – < 6 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -54,590 (2,769) [-61,709; -47,472], $p = < 0,0001$

*Veränderung der DLco (als % vom Sollwert)*ASCEND

Die prozentuale Veränderung der DLco (als % vom Sollwert) ist im Olipudase-alfa-Arm zu Woche 52 signifikant größer als im Kontrollarm:

- Prozentuale Veränderung der DL_{CO} zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 19,008 [9,319; 28,696], p = 0,0004,
Hedges' g [95 %-KI]: 1,334 [0,654; 2,013]

Es erreichen 5 Patienten im Olipudase-alfa-Arm eine Verbesserung der DL_{CO} um $\geq 15\%$ und erfüllen damit das Responsekriterium, während im Kontrollarm kein Patient als Responder gewertet werden kann:

- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 9,56 [1,48; 61,61], p = 0,018
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 1154688 [0,00; NB], p = 0,977
- Risikodifferenz [95 %-KI]: 29,61 [NB; NB], p = < 0,001

Entsprechen der prozentualen Veränderung ist auch die absolute Veränderung der DL_{CO} im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Kontrollarm:

- Absolute Veränderung der DL_{CO} zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 8,950 [5,106; 12,795], p = < 0,0001,
Hedges' g [95 %-KI]: 1,586 [0,905; 2,268]

ASCEND-Peds

In der pädiatrischen Population zeigt sich zu Woche 52 für die Gesamtpopulation und die Alterskohorten der Kinder eine signifikante Verbesserung der DL_{CO}:

Prozentuale Veränderung der DL_{CO} zu Woche 52:

- Gesamtpopulation:
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 32,94 (8,27) [13,37; 52,50], p = 0,0053
- Jugendliche (12 – < 18 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 28,01 (9,89) [-97,66; 153,67], p = 0,2161
- Kinder (6 – < 12 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 35,41 (8,19) [12,66; 58,15], p = 0,0124
- Bei Kleinkindern unter 5 Jahren wurde die Erhebung, dem Studienprotokoll entsprechend, nicht durchgeführt.

Prozentuale Veränderung des Lebervolumens

ASCEND

Zu Woche 52 zeigt sich eine signifikant stärkere prozentuale Veränderung des Lebervolumens im Olipudase-alfa-Arm im Vergleich zum Kontrollarm:

- Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: -26,596 [-33,911; -19,281], $p = < 0,0001$,
Hedges' g [95 %-KI]: -2,497 [-3,183; -1,810]

ASCEND-Peds

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die drei Alterskohorten ist eine signifikante Verringerung des Lebervolumens zu Woche 52 zu verzeichnen:

Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zu Woche 52:

- Gesamtpopulation:
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -40,560 (1,669) [-44,066; -37,054], $p = < 0,0001$
- Jugendliche (12 – < 18 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -41,276 (2,873) [-53,636; -28,915], $p = 0,0048$
- Kinder (6 – < 12 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -36,741 (2,707) [-43,143; -30,340], $p = < 0,0001$
- Kleinkinder (Geburt – < 6 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: -45,060 (2,031) [-50,281; -39,839], $p = < 0,0001$

Splenomegaly Related Score (SRS)

ASCEND

Es sind zu Woche 52 keine signifikanten Unterschiede im SRS zwischen dem Olipudase-alfa- und dem Kontrollarm zu sehen:

- Veränderung des SRS zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 1,618 [-5,302; 8,538], $p = 0,6364$

Ebenso unterscheidet sich der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SRS um ≥ 18 Punkte nicht zwischen den Studienarmen:

- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 1,0 [0,2; 6,2], $p = 0,972$

ASCEND-Peds

Der Endpunkt wurde in der Studie ASCEND-Peds nicht erhoben.

Z-Score Körpergröße

ASCEND

Der Endpunkt wurde in der Studie ASCEND nicht erhoben.

ASCEND-Peds

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Kohorten der Kinder und Kleinkinder zeigt sich zu Woche 52 eine signifikante Veränderung des Z-Score Körpergröße, für die Kohorte der Jugendlichen liegt keine signifikante Veränderung vor:

Veränderung des Z-Score Körpergröße zu Woche 52:

- Gesamtpopulation:
LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,555 [0,377; 0,733], $p = < 0,0001$
- Jugendliche (12 – < 18 Jahre):
LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,606 [-0,159; 1,370], $p = 0,0763$
- Kinder (6 – < 12 Jahre):
LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,371 [0,103; 0,639], $p = 0,0148$
- Kleinkinder (Geburt – < 6 Jahre):
LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,736 [0,405; 1,068], $p = 0,0023$

Fatigue

ASCEND

Im *Brief Fatigue Inventory* zeigen sich in der Auswertung von Item 3 und der Auswertung der Summenskalen „Schwere der Fatigue“ sowie „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Woche 52:

- Veränderung des Item 3 zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: -0,056 [-1,566; 1,454], $p = 0,9400$
- Veränderung auf der Skala „Schwere der Fatigue“:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,259 [-1,226; 1,745], $p = 0,7242$
- Veränderung auf der Skala „Beeinträchtigung durch die Fatigue“:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: -0,047 [-2,035; 1,941], $p = 0,9619$

Die Anzahl der Patienten, die zu Woche 52 eine Verbesserung des Item 3 um $\geq 2,5$ Punkte erreichten, unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den Behandlungsgruppen:

- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 1,0 [0,2; 4,3], $p = 0,977$

ASCEND-Peds

In der patientenberichteten Version der *PedsQL Multidimensional Fatigue Scale* zeigen sich signifikante Verbesserungen für Kinder von 5 – / Jahre und für Kinder von 8 – 12 Jahre. Für Jugendliche ab 13 Jahre liegt keine signifikante Veränderung vor:

Veränderungen auf der PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* zu Woche 52:

- Gesamtpopulation:
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: 13,3 (2,0) [8,8; 17,8], $p < 0,0001$
- Jugendliche (13 – < 18 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: 11,8 (3,8) [-4,7; 28,3], $p = 0,0916$
- Kinder (8 – 12 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: 12,0 (2,5) [5,1; 19,0], $p = 0,0084$
- Kinder (5 – 7 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: 17,9 (0,6) [10,3; 25,6], $p = 0,0214$

Die Ergebnisse spiegeln sich nur teilweise in der elternberichteten Version des PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale*, die bereits bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt wird, wider. So liegt für die Gruppe der Kleinkinder bis 4 Jahre eine signifikante Verbesserung vor, für die anderen Altersgruppen zeigt sich keine signifikante Veränderung. In der elternberichteten Version des PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* liegt zudem eine signifikante Verbesserung für die Gesamtpopulation vor.

Schmerz

ASCEND

Im *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) zeigen sich in der Auswertung von Item 3 und der Auswertung der Summenskalen „Schmerzintensität“ sowie „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Woche 52:

- Veränderung des Item 3 zu Woche 52:
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]: 0,889 [-0,804; 2,583], $p = 0,2929$
- Veränderung auf der Skala „Schmerzintensität“:
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]: -0,246 [-2,525; 2,033], $p = 0,8241$
- Veränderung auf der Skala „Beeinträchtigung durch den Schmerz“:
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]: -1,414 [-3,296; 0,469], $p = 0,1323$

Die Anzahl der Patienten, die zu Woche 52 eine Verbesserung des Item 3 um ≥ 4 Punkte erreichten, unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

- Odds Ratio [95 %-KI]: 0,1 [0,0; 1,5], $p = 0,102$

ASCEND-Peds

In der Alterskohorte der Kinder von 8 bis 12 Jahre zeigt sich zu Woche 52 ein signifikanter Unterschied auf der Skala „Grad des schlimmsten Schmerzes“ der patientenberichteten Version

des PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire*. Für die anderen Alterskohorten zeigen sich auf den Skalen „Grad des aktuellen Schmerzes“ und „Grad des schlimmsten Schmerzes“ keine signifikanten Unterschiede. Es liegt allerdings eine signifikante Veränderung für die Gesamtpopulation auf der Skala „Grad des aktuellen Schmerzes“ vor.

Veränderungen zu Woche 52 auf der Skala „Grad des aktuellen Schmerzes“

- Gesamtpopulation:
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: -1,8 (0,8) [-3,6; -0,1], p = 0,0442
- Jugendliche (13 – < 18 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: -7,3 (2,3) [-36,0; 21,3], p = 0,1901
- Kinder (8 – 12 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: -0,5 (0,8) [-2,7; 1,7], p = 0,5673
- Kinder (5 – 7 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: 2,5 (2,5) [-29,3; 34,3], p = 0,5000

Veränderungen zu Woche 52 auf der Skala „Grad des schlimmsten Schmerzes“

- Gesamtpopulation:
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: 1,1 (7,0) [-14,7; 16,9], p = 0,8791
- Jugendliche (13 – < 18 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: -4,0 (14,6) [-189,8; 181,8], p = 0,8300
- Kinder (8 – 12 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: -8,0 (1,2) [-11,2; -4,8], p = 0,0023
- Kinder (5 – 7 Jahre):
LS Mean Change (SE) [95 %-KI]: 36,0 (0,0) [NB; NB], p = NB

In der elternberichteten Version des PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* zeigt sich für Kinder von 8 bis 12 Jahre eine signifikante Verbesserung auf der Skala „Grad des schlimmsten Schmerzes“. Für die anderen Alterskohorten sowie für die Gesamtpopulation liegen keine signifikanten Verbesserungen auf den beiden Skalen vor.

Dyspnoe

ASCEND

Für die Skala „Schwere der Dyspnoe“ des FACIT-Dyspnea-Fragebogens zeigt sich zu Woche 52 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen:

- Veränderung auf der Skala „Schwere der Dyspnoe“ zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,907 [-4,349; 6,162], p = 0,7255

Die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion um ≥ 7 Punkte zu Woche 52 erreichen, unterscheidet sich ebenfalls nicht zwischen dem Olipudase-alfa- und dem Kontrollarm:

- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 1,8 [0,4; 8,5], p = 0,440

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS) und *Patient Global Impression of Change (PGIC)*

ASCEND

Für keins der abgefragten Items des PGIS (*Abdominale Probleme, Körperschmerz, Fatigue, Atemnot*) liegt zu Woche 52 ein signifikanter Unterschied zwischen dem Olipudase-alfa- und dem Kontrollarm vor.

Für den PGIC liegen zu Woche 52 für die Items *Abdominale Probleme, Körperschmerz, Fatigue* und *Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen* ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Für die Veränderung im Item *Atemnot* zeigt sich zu Woche 52 jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen dem Olipudase-alfa- und dem Kontrollarm. Zu Woche 52 erfüllen signifikant mehr Patienten im Olipudase-alfa-Arm als im Kontrollarm das Responsekriterium (Wert für das jeweilige Item liegt bei 1, 2 oder 3) für die Items *PGI-Atemnot* und *PGI-Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen*. Für die anderen Items liegen keine signifikanten Unterschiede in den Responderaten vor.

EQ-5D-5L – VAS

ASCEND

Zu Woche 52 zeigt sich auf der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen:

- Veränderungen auf der VAS zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: -7,485 [-20,088; 5,117], p = 0,2353

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

ASCEND

Im SF-36-Fragebogen zeigen sich in der Auswertung der psychischen Summenskala (*Mental Component Summary, MCS*) sowie der körperlichen Summenskala (*Physical Component Summary, PCS*) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Woche 52:

- Veränderungen auf der psychischen Summenskala zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,090 [-7,350; 7,530], p = 0,9804

- Veränderungen auf der körperlichen Summenskala zu Woche 52:
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,019 [-5,379; 5,416], p = 0,9945

ASCEND-Peds

Für die patientenberichtete Version der PedsQL *Generic Core Scales* zeigt sich für die Gesamtpopulation sowie für die Alterskohorte der Kinder von 8 bis 12 Jahre zu Woche 52 eine signifikante Verbesserung:

Veränderungen auf den PedsQL *Generic Core Scales* zu Woche 52

- Gesamtpopulation:
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 7,6 (1,5) [4,2; 11,0], p = 0,0005
- Jugendliche (13 – < 18 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 9,0 (2,5) [-2,0; 19,9], p = 0,0720
- Kinder (8 – 12 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 8,2 (2,2) [2,1; 14,2], p = 0,0204
- Kinder (5 – 7 Jahre):
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 4,7 (2,3) [-24,0; 33,3], p = 0,2870

Für die elternberichtete Version der PedsQL *Generic Core Scales* zeigt sich für die Gesamtpopulation, die Alterskohorte der Jugendlichen von 13 bis < 18 Jahre sowie der Kinder von 8 bis 12 Jahre zu Woche 52 eine signifikante Verbesserung.

Unerwünschte Ereignisse

ASCEND

Es zeigen sich in der Gesamtrate der UE und der Rate der schwerwiegenden UE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für schwere UE liegt ein Vorteil zugunsten von Olipudase alfa vor, allerdings erreicht nur die Risikodifferenz statistische Signifikanz:

Gesamtrate UE

- Risikodifferenz [95 %-KI]: Nicht bestimmbar (NB) [NB; NB]; p = NB
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 1,00 [NB; NB]; p = NB
- *Odds Ratio* [95 %-KI]: NB [NB; NB]; p = NB

Schwere UE

- Risikodifferenz [95 %-KI]: -27,78 [-52,88; -2,67]; p = 0,031
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,17 [0,02; 1,34]; p = 0,090

- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 0,16 [0,02; 1,18]; p = 0,073

Schwerwiegende UE

- Risikodifferenz [95 %-KI]: -5,56 [-32,30; 21,19]; p = 0,676
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,75 [0,19; 3,03]; p = 0,678
- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 0,73 [0,15; 3,65]; p = 0,699

In der Studie traten keine Todesfälle auf und es kam nicht zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT

Bei Betrachtung einzelner SOC und PT traten in der ASCEND-Studie Ereignisse aus zahlreichen SOC und PT auf. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten überschreiten viele Ereignisse die in der Dossiervorlage vorgegebenen Grenzen zur Darstellung einzelner SOC und PT. Viele Ereignisse traten im Placebo-Arm auf, und es lässt sich kein klares Muster zugunsten oder zuungunsten von Olipudase alfa erkennen. Vielmehr spiegeln die UE vermutlich die Auswirkungen der Grunderkrankung wider. Da zudem die Zahl der Patienten gering ist, ist eine Interpretation von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen auf der Ebene einzelner SOC oder PT nur schwer möglich.

In den einzelnen SOC und PTs zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Olipudase alfa in den PTs *Rachenreizung, Obstipation, Dyspepsie* und *Myalgie*. Allerdings ist für alle diese PTs ausschließlich die Risikodifferenz statistisch signifikant und keins der Ereignisse stellt ein schweres UE dar. Ein Unterschied zugunsten von Olipudase alfa zeigt sich in den PTs *Anämie, Angst, Schwindelgefühl, Migräne, Zahnschmerzen, Pruritus, Gelenkschwellung, Kontusion, Sturz* sowie in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* und dem dazugehörigen PT *Dysmenorrhö*. Von den insgesamt drei Ereignissen im PT *Anämie* (alle im Placebo-Arm) stellt ein Ereignis ein schweres UE dar. Auch hier ist nur die Risikodifferenz statistisch signifikant. Für die anderen PTs und die SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* liegen ausschließlich UE milder oder moderater Ausprägung vor. Es ist bei den PTs jeweils die Risikodifferenz signifikant, bei der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* ist außerdem das *Odds Ratio* signifikant.

UE von speziellem Interesse (UESI)

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind in der ASCEND-Studie zum einen protokolldefinierte¹ und algorithmusdefinierte² infusionsassoziierten Reaktionen und zum anderen dosislimitierende Toxizität (DLT1, DLT2, DLT3³). Die Rate der protokolldefinierten und algorithmusdefinierten infusionsassoziierten Reaktionen unterschieden sich zwischen den beiden Studienarmen nicht. Bei der DLT1 gibt es einen Unterschied zuungunsten von Olipudase alfa, während bei der DLT2 und der DLT3 Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa vorliegen:

DLT1

- Risikodifferenz [95 %-KI]: 5,56 [NB; NB]; $p < 0,001$
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 229652,0 [0,00; NB]; $p = 0,980$
- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 7,39 [0,15; 372,38]; $p = 0,317$

DLT2

- Risikodifferenz [95 %-KI]: -22,22 [NB; NB]; $p < 0,001$
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,00 [0,00; NB]; $p = 0,977$
- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 0,11 [0,01; 0,87]; $p = 0,036$

DLT3

- Risikodifferenz [95 %-KI]: -5,56 [NB; NB]; $p < 0,001$

¹ Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen: Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und bei denen ein Zusammenhang zur Infusion besteht oder ein Zusammenhang zumindest vermutet werden kann. Ein unerwünschtes Ereignis, das mehr als 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftritt kann nach Diskretion des Prüfers oder des Sponsors als protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktion eingestuft werden.

² Algorithmusdefinierten infusionsassoziierte Reaktionen: Zum einen alle unerwünschten Ereignisse, die zwischen Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach Ende der Infusion auftreten. Ob ein Zusammenhang zwischen Infusion und Ereignis besteht, spielt dabei keine Rolle. Zum anderen werden alle unerwünschten Ereignisse mit fehlender Uhrzeit, welche am Tag der Infusion oder am Tag danach auftreten, als algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen definiert.

³ DLT1 = Jeder Anstieg von AST, ALT, Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 3-Fache des Baseline-Wertes und auf oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs (*Upper Limit of Normal*, ULN). DLT2 = Jeder Anstieg von Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 1,5-Fache des Baseline-Wertes während AST oder ALT auf mehr als das 2-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) erhöht ist. DLT3 = Jeder Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 2-Fache des Baseline-Wertes einhergehend mit Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im bzw. Empfindlichkeit des rechten Oberbauches [nur ASCEND], Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophile ($> ULN$).

- Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,00 [0,00; NB]; $p = 0,980$
- *Odds Ratio* [95 %-KI], 1,14 [0,00; 6,82]; $p = 0,317$

ASCEND-Peds

Gesamtrate der UE, schwere UE, schwerwiegende UE und UE die zum Therapieabbruch führten

Todesfälle und Therapieabbrüche wurden in der ASCEND-Peds-Studie nicht beobachtet. Für alle Patienten wird mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Bei insgesamt drei Patienten liegen schwere UE vor und bei insgesamt fünf Patienten kommt es zu schwerwiegenden UE.

UE nach SOC und PT

In Abschnitt 4.3.2.3.3.9.2 sind die Häufigkeiten der UE nach SOC und PT angegeben, die auch bei Erwachsenen auftraten. Beim Vergleich der Häufigkeiten der Ereignisse zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten liegen für die meisten SOCs und PTs ähnliche prozentuale Häufigkeiten vor. Aufgrund der wenigen Patienten in der ASCEND-Peds-Studie und des Fehlens eines Vergleichsarms ist eine Interpretation schwierig.

UE von speziellem Interesse (UESI)

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind in der ASCEND-Peds-Studie zum einen protokolldefinierte⁴ und algorithmusdefinierte⁵ infusionsassoziierten Reaktionen und zum anderen dosislimitierende Toxizität (DLT1, DLT2, DLT3). Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen liegen nur in den Alterskohorten der Kinder und Kleinkinder vor. Die Raten in den beiden Kohorten sind vergleichbar. Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen zeigen sich für alle Patienten in allen Alterskohorten. Bei den drei Kategorien der dosislimitierenden Toxizität (DLT) zeigen sich für die Kohorte der Jugendlichen keine Ereignisse. In der Kohorte der Kinder tritt dosislimitierende Toxizität der Kategorie 1 (DLT1) und 2 (DLT2) auf. Alle drei Kategorien der dosislimitierenden Toxizität treten für die Kohorte der Kleinkinder auf. Die Raten der Ereignisse in DLT1 und DLT2 sind für die Kinder und die Kleinkinder vergleichbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Durch die Anerkennung von Olipudase alfa als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt der Zusatznutzen bereits durch

⁴ Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen: Alle unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang zwischen Auftreten und Infusion besteht.

⁵ Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen: Unerwünschten Ereignisse, die zwischen Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und bei denen ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang zwischen Infusion und Ereignis besteht. Ereignisse, die mehr als 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten, können nach Diskretion des Prüfarztes oder des Sponsors als algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen definiert werden.

die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. 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 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.

Die in diesem Dossier beschriebene RCT (ASCEND) zeigt eine signifikante Verringerung von Milz- und Lebertumoren und eine signifikante Verbesserung der DL_{CO} durch die Therapie mit Olipudase alfa. Aufgrund der gleichen Ursache und Pathophysiologie der Erkrankung und des gleichen Wirkmechanismus von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten sind die Ergebnisse der ASCEND-Studie auf die pädiatrische Population übertragbar. Diese Annahmen liegen auch der Zulassung von Olipudase alfa bei Kindern durch die EMA zugrunde [2]. Die Ergebnisse der pädiatrischen Patienten in der ASCEND-Peds-Studie weisen in die gleiche Richtung und bestätigen somit die Ergebnisse der Erwachsenen.

Für Olipudase alfa liegt sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen vor. In der Kategorie Verträglichkeit lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen ableiten. Insbesondere ist auf den beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten *prozentuale Veränderung des Milzvolumens*, *prozentuale Veränderung der DL_{CO}* und *prozentuale Veränderung des Lebertumors* hinzuweisen. Diese Endpunkte stellen schwerwiegende und krankheitsdefinierende Parameter dar. Zu Woche 52 lässt sich eine deutliche Verbesserung dieser Krankheitsmanifestationen zeigen, was eine Reduktion der Krankheitsschwere impliziert. Daher lässt sich für erwachsene und pädiatrische Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen* ableiten

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In diesem Dossier wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa im zugelassenen Anwendungsgebiet, 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, beschrieben. Das Anwendungsgebiet wird im Folgenden mit „Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten“ abgekürzt.

Durch die Anerkennung von Olipudase alfa als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Dementsprechend lässt sich die folgende Fragestellung für das Dossier formulieren:

Wie ist der Zusatznutzen von Olipudase alfa bei der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit ASMD Typ A/B oder Typ B als Enzyersatztherapie zur Behandlung von nicht-zentralnervösen Symptomen?

Die einzelnen Aspekte dieser Fragestellung werden im Folgenden erläutert:

Patientenpopulation

Das Anwendungsgebiet für Olipudase alfa ist in der Fachinformation [1] wie folgt beschrieben:

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.

Intervention

Die Intervention umfasst die Anwendung von Olipudase alfa entsprechend der Fachinformation [1]. Olipudase alfa wird alle zwei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Da es bei dem zu schnellen Abbau von akkumuliertem Sphingomyelin zur Bildung von entzündungsfördernden Abbauprodukten kommt, welche unerwünschte infusionsassoziierte Reaktionen oder erhöhte Leberenzymwerte zur Folge haben können, wird eine schrittweise Dosissteigerung durchgeführt. Die Dosissteigerung und die Erhaltungsdosis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten werden im Folgenden beschrieben.

Dosissteigerungsphase: erwachsene Patienten

Die empfohlene Startdosis für erwachsene Patienten beträgt 0,1 mg / kg alle zwei Wochen. Die Dosis soll entsprechend dem Dosissteigerungsschema in Tabelle 4-2 schrittweise erhöht werden.

Tabelle 4-2: Olipudase alfa Dosissteigerungsschema für erwachsene Patienten

Erwachsene Patienten	
1. Dosis (Tag 1 / Woche 0)	0,1 mg / kg
2. Dosis (Woche 2)	0,3 mg / kg
3. Dosis (Woche 4)	0,3 mg / kg
4. Dosis (Woche 6)	0,6 mg / kg
5. Dosis (Woche 8)	0,6 mg / kg
6. Dosis (Woche 10)	1,0 mg / kg
7. Dosis (Woche 12)	2,0 mg / kg
8. Dosis (Woche 14)	3,0 mg / kg

Dosissteigerungsphase: pädiatrische Patienten

Die empfohlene Startdosis für pädiatrische Patienten beträgt 0,03 mg / kg alle zwei Wochen. Die Dosis soll entsprechend dem Dosissteigerungsschema in Tabelle 4-3 schrittweise erhöht werden.

Tabelle 4-3: Olipudase alfa Dosissteigerungsschema für pädiatrische Patienten

Pädiatrische Patienten (0 – < 18 Jahre)	
1. Dosis (Tag 1 / Woche 0)	0,03 mg / kg
2. Dosis (Woche 2)	0,1 mg / kg
3. Dosis (Woche 4)	0,3 mg / kg
4. Dosis (Woche 6)	0,3 mg / kg
5. Dosis (Woche 8)	0,6 mg / kg
6. Dosis (Woche 10)	0,6 mg / kg
7. Dosis (Woche 12)	1,0 mg / kg
8. Dosis (Woche 14)	2,0 mg / kg
9. Dosis (Woche 16)	3,0 mg / kg

Erhaltungsdosis: erwachsene und pädiatrische Patienten

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten 3 mg / kg alle zwei Wochen.

Vergleichstherapie

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 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.

Endpunkte

Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit bewertet.

Studientypen

Es werden bevorzugt kontrollierte vergleichenden Studie mit Olipudase alfa herangezogen. Zusätzlich werden einarmige Studien eingeschlossen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt bei Orphan Drugs auf Basis der zulassungsbegründeten Studien. Direkt vergleichende Studien werden bevorzugt herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um eine umfassende Darstellung der in der Literatur dokumentierten Evidenz zu gewährleisten, wurde eine systematische Literaturrecherche nach den Vorgaben des G-BA durchgeführt. Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien definiert, anhand derer die Auswahl der relevanten Studien erfolgt.

Ein- und Ausschlusskriterien: direkt vergleichende Studien

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Olipudase alfa

Einschlusskriterien (E)			Begründung
E1	Patientenpopulation	Erwachsene oder pädiatrische Patienten mit ASMD	Patientenpopulation wie im Anwendungsgebiet von Olipudase alfa definiert [1]
E2	Intervention	Olipudase alfa entsprechend der Fachinformation	Dosierung und Anwendung, die der Zulassung von Olipudase alfa entsprechen
E3	Komparator	Placebo + symptomatische Behandlung	Entspricht der bisherigen Standardtherapie (ausschließlich symptomatische Behandlung)
E4	Endpunkte	Die Studie muss mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben	Vgl. 5. Kapitel §3 der VerfO des G-BA
E5	Studientyp und -design	Randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen	Bewertung auf Basis der höchsten Evidenzstufe (5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 der VerfO des G-BA); Bewertung des Zusatznutzens in einer chronischen Erkrankung.
E6	Publikationstyp	Volltextpublikation oder Studienbericht in deutscher oder englischer Sprache mit einem Mindestmaß an Informationsgehalt	Mindestmaß an Informationsgehalt zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin
VerfO: Verfahrensordnung, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.			

Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Olipudase alfa

Ausschlusskriterien (A)		
A1	Patientenpopulation	Andere Indikation als E1
A2	Intervention	Andere Intervention als E2
A3	Komparator	Anderer Komparator als E3
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A5	Studientyp	Anderer Studientyp als E5
A6	Publikationstyp	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Konferenzabstract, Poster, Studienregistereintrag ohne Ergebnisbericht, Publikation nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar

Weitere Untersuchungen

Ergänzend zu direkt vergleichenden Studien werden auch weitere Untersuchungen zu Olipudase alfa im Anwendungsgebiet in dieses Dossier einbezogen. Es gelten für die Literatursuche nach nicht vergleichenden Studien dieselben Einschlusskriterien wie in Tabelle 4-4, abgesehen von den Einschlusskriterien E3 und E5, so dass der Einschluss von klinischen Studien nicht auf direkt vergleichende Studien beschränkt wird. Des Weiteren wird bei nicht-vergleichenden Studien die Patientenpopulation (E1) auf pädiatrische Patienten eingeschränkt.

Grundsätzlich wurden alle Studien eingeschlossen, welche alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der betreffenden Studie mindestens 80% der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [3].

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach den Vorgaben des G-BA durchgeführt, mit dem Ziel alle relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa aufzufinden. Zu diesem Zweck wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE sowie die Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ nach direkt vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen durchsucht.

Die Suche wurde möglichst sensitiv gestaltet, da bei einem neuen Wirkstoff wie Olipudase alfa keine hohe Zahl an Treffern zu erwarten war. Es wurden daher bei den Suchbegriffen weder Einschränkungen bzgl. der Jahreszahl noch andere Beschränkungen vorgenommen. Relevante Treffer wurden per Hand ausgewählt. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind detailliert in Anhang 4-A beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken wurden Studienregister nach Einträgen durchsucht. Es wurde ebenfalls nach direkt vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen gesucht. Bei den abgefragten Datenbanken handelt es sich um www.clinicaltrials.gov, das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (<http://apps.who.int/trialsearch/>), das *EU Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), das *Clinical Data Suchportal* der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie das *Arzneimittelinformationssystem* (AMIce). Die Suchstrategie für diese Datenbanken wird in Anhang 4-B beschrieben.

Die Recherche wurde ohne Einschränkung durchgeführt. Die Anzahl der Suchtreffer für die jeweilige Recherche wird in Anhang 4-D dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁶. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

⁶ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte den Vorgaben entsprechend. Es wurde die Website des G-BA nach Informationen zu RCT mit Olipudase alfa durchsucht. Da es sich bei Olipudase alfa um einen neuen Wirkstoff handelt, wurde dieser bisher nicht der Nutzenbewertung unterzogen. Dementsprechend existieren aktuell keine Beschlüsse des G-BA zu Olipudase alfa.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Zwei Personen sichteten und bewerteten die durch die Suche in Literaturdatenbanken und Studienregistern erhaltenen Treffer. Wichen die Bewertungen der Relevanz eines Treffers voneinander ab, wurde versucht mittels Diskussion zu einem Konsens zu gelangen. War keine Einigung möglich, wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Sichtung der Treffer fand in zwei Schritten statt. In einem ersten Schritt wurden die Titel und die Abstracts der Publikationen auf ihre Relevanz hin überprüft. Eindeutig nicht relevante Einträge wurden an dieser Stelle ausgeschlossen. Im zweiten Schritt wurden die übriggebliebenen Publikationen anhand ihres Volltextes bewertet. Bei Relevanz für die hier untersuchte Fragestellung wurde die Publikation in die Liste der Studien aufgenommen, welche zur Ableitung des Zusatznutzens von Olipudase alfa herangezogen werden sollen.

Da Zusammenfassungen von Ergebnissen mehrerer Studien, Meta-Analysen und systematische Reviews in der Regel nicht genügend Information enthalten, um die Studiendaten zur Nutzenbewertung heranziehen zu können, wurden diese Publikationen mit Ausschlussgrund A6 (Nichteignung der Publikation) ausgeschlossen. Die in diesen Publikationen aufgeführten Studien wurden jedoch gesichtet, um zu vermeiden, dass eine noch nicht anderweitig identifizierte, relevante Studie übersehen wird.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend den oben genannten Anforderungen und der in Anhang 4-F genannten Kriterien wurden für jede Studie und für jeden Endpunkt das Verzerrungspotenzial bestimmt. Das Ergebnis dieser Bewertung befindet sich in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁷. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁸ bzw. STROBE-Statements⁹ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die direkt vergleichende Studie ASCEND wurde nach den CONSORT-Vorgaben charakterisiert (Items 2b – 14), einschließlich eines CONSORT-Flow-Charts. Die Darstellung der Studie befindet sich im Abschnitt 4.3.1 und dem Anhang 4-E.

Die offene, einarmige Studie ASCEND-Peds wurde nach den TREND-Vorgaben beschrieben. Die entsprechenden Informationen im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

⁷ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁸ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁹ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Demographische Faktoren

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Herkunft
- Jüdische Herkunft
- Herkunftsland

Krankheitsspezifische Charakteristika

- HIV-Antikörpertestung
- Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen-Test
- Hepatitis-C-Antikörper-Test
- Alter bei ASMD-Diagnose
- Anzahl der Jahre seit ASMD-Diagnose
- ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten
- ASM-Aktivität in Trockenbluttropfen

- Milzstatus
- Milzvolumen
- DL_{CO}
- *UGT1A1*-Genotypklassifikation
- *CHIT1*-Genotypklassifikation
- *SMPD1*-Genotyp

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien für die patientenrelevanten Endpunkte, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa herangezogen werden, werden im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt und diskutiert. Die erhobenen Endpunkte sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte, die im Dossier dargestellt werden

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	Todesfälle ^a
Morbidität	Prozentuale Änderung des Milzvolumen Prozentuale Änderung der DL _{CO} (% vom Sollwert) Prozentuale Änderung des Lebervolumens <i>Splenomegaly Related Score</i> (SRS) <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) - Item 3 <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) - Item 3 FACIT-Dyspnea-Fragebogen <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) – Summenskalen „Schwere der Fatigue“ und „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) – Summenskalen „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ <i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i> (PGIS) <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) <i>EuroQol 5 dimension, 5 level</i> (EQ-5D-5L) VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<i>Short Form-36 Health Survey</i> (SF-36)
Sicherheit	UE, schwere UE, SUE, UE nach Schweregrad, Therapieabbrüche wegen UE
a: Mortalität wird im Rahmen der Sicherheit erhoben und dargestellt UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes UE	

Morbidität

Prozentuale Änderung des Milzvolumens

Die bei ASMD-Patienten in den meisten Fällen stark vergrößerte Milz ist eine krankheitsdefinierende Manifestation der ASMD. Die Kombination aus vergrößerter Milz und vergrößerter Leber (Hepatosplenomegalie) ist eines der Hauptsymptome, mit welchem die Patienten oft beim Spezialisten vorstellig werden [4]. Insbesondere der Grad der Milzvergrößerung reflektiert die Akkumulation von Sphingomyelin im gesamten Körper und ist damit ein Indikator für die Schwere der Erkrankung [5].

Bislang konnte eine Verringerung des Milzvolumens und damit auch eine Verbesserung der mit der vergrößerten Milz zusammenhängenden Symptomatik nur durch eine partielle Splenektomie (Entfernen von Teilen der Milz) erreicht werden. Die totale Splenektomie wird nicht empfohlen, da sich gezeigt hat, dass sich nach der Entfernung der kompletten Milz das Sphingomyelin verstärkt in anderen Organen, wie z. B. der Lunge ablagert. Im Falle einer Milzruptur sollte die komplette Milz entfernt werden [6].

Eine Folgekomplikation der Splenomegalie ist die Ausbildung eines Hypersplenismus, bei dem es zu einer gesteigerten Elimination von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten kommt. Diese z. T. erhöhte Panzytopenie (Zellarmut) kann eine Anämie zur Folge haben, welche regelmäßige Transfusionen notwendig macht. Eine weitere mögliche Folge des Hypersplenismus ist die Ausbildung einer sekundären Thrombozytopenie (Rückgang der Zahl der Blutplättchen). Die von Thrombozytopenie betroffenen Patienten weisen ein erhöhtes Blutungsrisiko (z. B. häufiges Nasenbluten oder starke Blutungen selbst bei kleinen operativen Eingriffen) und eine Neigung zu Blutergüssen auf [6].

Die vergrößerte Milz hat spürbare Auswirkungen auf die Patienten und führt zu Einschränkungen im physischen wie auch im psychischen Bereich. Die Lebensqualität vieler Patienten ist spürbar beeinträchtigt [7]. Da die Milz mit wachsender Größe mehr Raum einnimmt und andere Organe (wie z. B. den Magen einengt) verspüren viele Patienten Schmerzen. Des Weiteren berichten sie von schneller Sättigung und der Unfähigkeit ausreichend zu essen [8]. Die Milzvergrößerung führt ebenfalls zu Bewegungseinschränkungen, z. B. Schwierigkeiten beim Vornüberbeugen. Bei einer stark vergrößerten Milz besteht auch immer ein erhöhtes Risiko für eine Milzruptur, welche Notoperation und Entfernung der Milz zur Folge hat. Daher müssen Patienten Kontaktsportarten und andere körperliche Aktivitäten, welche die Gefahr der Milzruptur erhöhen, meiden. Dies schließt bei Kindern oftmals körperliche Aktivitäten mit Freunden und Geschwistern ein [7, 8]. Mit dem sichtbar vergrößerten Abdomen geht bei vielen Patienten eine negative Wahrnehmung des eigenen Körpers einher. Dies hat einen negativen Einfluss auf zwischenmenschliche Beziehungen und führt bei Kindern und Jugendlichen oftmals zu Mobbing durch Altersgenossen [7, 8].

Es hat sich des Weiteren gezeigt, dass ASMD-Patienten mit schwerer Splenomegalie (≥ 15 MN = *Multiples of Normal*) oder mit totaler Splenektomie ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen als Patienten mit leichter (< 5 MN) bis moderater ($\geq 5 - \leq 15$ MN) Splenomegalie bzw. mit

intakter Milz. Das Risiko zu versterben ist bei Patienten mit schwerer Splenomegalie bzw. totaler Splenektomie um das 10-Fache erhöht [9, 10].

Der Endpunkt „Prozentuale Änderung des Milzvolumens“ ist patientenrelevant, da der Patient die Auswirkungen der stark vergrößerten Milz negativ zu spüren bekommt. Die Lebensqualität der Patienten ist signifikant durch diese Milzvergrößerung eingeschränkt. Eine Verringerung des Milzvolumens bedeutet ein Rückgang der mit der Milzvergrößerung assoziierten Symptome und Einschränkungen und spiegelt eine Verbesserung der Krankheitsschwere wider.

Bei Morbus Gaucher, einer anderen lysosomalen Speicherkrankheit, treten Splenomegalie, und Hepatomegalie ebenfalls auf. Eine Expertengruppe definierte Therapieziele, welche durch eine Enzymersatztherapie bei M. Gaucher erreicht werden sollen [11, 12]. Für die Splenomegalie wurde eine dauerhafte Reduktion der Milzgröße auf $\leq 2 - 8$ MN (*Multiples of Normal*, Vielfaches der Normalgröße) definiert [11]. Dabei soll das Milzvolumen im 1. Jahr der Behandlung um 30 – 50 % reduziert werden, im 2. bis 5. Jahr um 50 – 60 %. Des Weiteren sollen die mit der Milzvergrößerung assoziierten Symptome gemildert werden [12]. Basierend auf diesen Therapiezielen wurde für die ASCEND-Studie eine Responseschwelle für die Verringerung des Milzvolumens von 30 % definiert. Patienten, deren Milzvolumen zu Woche 52 mindestens 30 % geringer ist, werden als Responder gewertet.

Prozentuale Änderung der DL_{CO}

Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) ist ein Lungenfunktionstestparameter der ebenso wie das Milzvolumen die Krankheitsschwere von ASMD-Patienten reflektiert. Bei vielen Patienten tritt eine interstitielle Lungenerkrankung auf, welche sich im Laufe der Zeit verschlimmert [5]. Diese interstitielle Lungenerkrankung äußert sich bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf durch Husten, Atemproblemen, Atemnot, Schmerzen in der Brust und wiederkehrenden Atemwegsinfektionen [5, 8, 13]. Das Vorliegen einer fortschreitenden interstitiellen Lungenerkrankung ist mit einer größeren Morbidität und einer höheren Mortalität verbunden und kann dazu führen, dass die Patienten dauerhaft auf Sauerstoffgabe angewiesen sind [5]. Die progressive Verschlechterung der interstitiellen Lungenerkrankung ist auch an der Abnahme der DL_{CO} zu erkennen. Die DL_{CO} ist bereits bei jüngeren Patienten reduziert und nimmt mit dem Alter immer weiter ab [13]. Die Lebensqualität der Patienten kann durch die interstitielle Lungenerkrankung stark beeinträchtigt werden, so dass z.B. selbst kurze Wege zu Fuß eine enorme Anstrengung für den Patienten bedeuten [8].

Bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF), interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und systemischer Sklerose wurde festgestellt, dass eine moderat bis stark reduzierte DL_{CO} (moderat: < 60 %, stark: < 45 %) mit einer höheren Mortalität einhergeht [14]. Des Weiteren ist bei der IPF eine Reduktion der DL_{CO} um 15 % (absolut oder prozentual) innerhalb von sechs Monaten mit einer Krankheitsprogression und ebenfalls einer höheren Mortalität assoziiert [15, 16]. Für die prozentuale Änderung der DL_{CO} (als % vom Sollwert) wurde basierend auf wissenschaftlichen Publikationen eine Responseschwelle von 15 % festgelegt [17-19]. Patienten, die zu Woche 52 eine Verbesserung der DL_{CO} um mindestens 15 % aufweisen, werden als Responder gewertet.

Die prozentuale Änderung der DL_{CO} (als % vom Sollwert) ist als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten, da diese ein Indikator für die Schwere einer interstitiellen Lungenerkrankung ist. Je nach Schwere der Reduktion und der Geschwindigkeit der Abnahme geht diese mit einer höheren Mortalität einher. Weiter wirken sich die beschriebenen Symptome negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus. Eine Verbesserung der DL_{CO} führt dementsprechend auch zu einer Verbesserung der von den Patienten wahrgenommenen Symptomen der interstitiellen Lungenerkrankung.

Prozentuale Änderung des Lebertolumens

Neben einer stark vergrößerten Milz weisen viele Patienten mit ASMD ebenfalls eine vergrößerte Leber auf, man spricht in diesem Fall auch Hepatosmegalie bzw. bei gleichzeitig vergrößerter Milz von Hepatosplenomegalie. Die vergrößerte Leber kann bei den Patienten ebenfalls zu Beschwerden (Schmerzen, Druckgefühl) im Abdominalbereich führen [8]. Die krankhafte Vergrößerung der Leber beeinträchtigt im Verlauf der Erkrankung immer stärker die Organfunktion. So wurde bei einigen Patienten eine voll ausgeprägte Leberzirrhose beobachtet [7]. Auch portale Hypertonie, Aszites und Ösophagusvarizen kommen vor. Schreitet die Lebererkrankung zu stark fort bleibt den betroffenen Patienten nur die Lebertransplantation [7]. Lebererkrankungen stellen neben Lungenerkrankungen die häufigste Todesursache von ASMD-Patienten dar [5, 20].

Die vergrößerte Leber stellt wie die vergrößerte Milz eine zentrale Krankheitsmanifestation der ASMD dar. Viele Folgen der ASMD sind auf die Lebervergrößerung und die daraus folgende Organschädigung zurückzuführen. Eine Reduktion des Lebertolumens spiegelt daher eine Verbesserung der Krankheitsschwere wider und ist dementsprechend patientenrelevant.

Die Morbus-Gaucher-Expertengruppe empfiehlt als Therapieziel für die Hepatomegalie eine Reduktion der Lebergröße auf 1,0 – 1,5 MN [11]. Die Reduktion soll in den ersten beiden Jahren der Behandlung 20 – 30 % betragen, im 3. bis 5. Jahr 30 – 40 % [12]. Da mit Olipudase alfa die erste Enzymersatztherapie für ASMD zugelassen wurde, existieren für die Erkrankung bisher keine vergleichbaren Therapieziele. Dennoch ist davon auszugehen, dass eine Reduktion des Lebertolumens, deren Größenordnung sich mit den Therapiezielen von M. Gaucher deckt, eine signifikante Verbesserung der Krankheitsschwere für ASMD-Patienten bedeutet.

Splenomegaly Related Score

Die bei einer Splenomegalie stark vergrößerte Milz hat spürbare Auswirkungen für den Patienten (siehe Absatz Prozentuale Änderung des Milzvolumens). Der *Splenomegaly Related Score* (SRS) wurde entwickelt, um einige dieser Auswirkungen bei den Patienten abzufragen.

Der SRS beinhaltet 5 Fragen zu Problemen im Zusammenhang mit Splenomegalie. Es werden die Aspekte „abdominales Unwohlsein“, „frühes Sättigungsgefühl“, „Schmerz links unterhalb der Rippen“, „Schwierigkeiten beim Vorneüberbeugen“ und „Unzufriedenheit mit der Erscheinung des Abdomens“ abgefragt. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0 („nicht vorhanden“) bis 10 („vorstellbar schlimmste“) und bezieht sich auf die schlimmste Erfahrung in den letzten 24 Stunden. Der SRS wurde mittels eDiary an 7 konsekutiven Tagen in der Woche vor Behandlungsbeginn (Baseline) und jeweils in der Woche vor der Quartalsvisite

(Woche 14, 26, 38 und 52) abgefragt. Aus den 7 konsekutiven Erhebungen wurde ein Mittelwert gebildet, welcher als Wert für den jeweiligen Messzeitpunkt registriert wurde. Für die Auswertung des Endpunktes wurden die Werte in Woche 52 mit jenen zu Baseline verglichen.

Zusätzlich zu dem Gesamt-Score werden zwei Domänen-Scores gebildet. In die Symptomdomäne gehen die Fragen 1 – 3 („abdominales Unwohlsein“, „frühes Sättigungsgefühl“, „Schmerz links unterhalb der Rippen“), in die Belastungsdomäne die Fragen 4 und 5 („Schwierigkeiten beim Vorneüberbeugen“ und „Unzufriedenheit mit der Erscheinung des Abdomens“) ein. Die 7-Tagesmittelwerte bilden die Bewertung für die Subdomänen. Analog zum Gesamt-Score werden die Werte in Woche 52 mit denen zu Baseline verglichen.

Für den SRS waren im Studienprotokoll ein primärer und ein sekundärer Schwellenwert für klinisch relevante Veränderungen (MID) präspezifiziert. Nach der primären MID liegt eine klinisch relevante Verbesserung ab einer Reduktion des SRS-Scores um mindestens 12,5 Punkte vor. Die sekundäre MID definiert eine klinisch relevante Änderung ab einer Reduktion um mindestens 18 Punkte. Für dieses Dossier wird die sekundäre (konservativere) MID herangezogen.

Der SRS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der direkt spürbare Auswirkungen der Splenomegalie abfragt und stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

FACIT-Dyspnea-Fragebogen

Wie bereits beschrieben, leiden viele Patienten mit ASMD an einer interstitiellen Lungenerkrankung. Diese äußert sich unter anderem in einer Dyspnoe (Atembeschwerden). Je weiter fortgeschritten die Lungenerkrankung ist, desto mehr spüren die Patienten die Beeinträchtigung. So berichten Patienten, dass sie mit der Zeit immer schneller und selbst bei kleinsten körperlichen Anstrengungen außer Atem geraten [8].

Die mit der Beeinträchtigung der Lunge verbundene Dyspnoe wurde in der ASCEND-Studie mit Hilfe des FACIT-Dyspnea-Fragebogens gemessen. Der Fragebogen besteht aus 20 Items, von denen die Items 1 – 10 die Schwere der Dyspnoe abfragen, während die Items 11 – 20 die funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe bewerten. In den ersten 10 Fragen werden die Patienten zur Schwere ihrer Atemnot während der Ausübung verschiedener Aktivitäten befragt. Die Patienten haben die Möglichkeit anzugeben, dass sie die abgefragte Aktivität aufgrund der Dyspnoe nicht ausüben konnten. Im zweiten Teil werden die Patienten gebeten, die Schwierigkeiten, welche sie aufgrund der Atemnot mit den Aktivitäten im ersten Fragenteil hatten zu bewerten.

Der patientenberichtete FACIT-Dyspnea-Fragebogen wurde mittels eDiary erhoben. Die Abfrage geschah entweder einen Tag vor oder am Tag der Baseline-Visite sowie zu den Quartalvisiten (Woche 14, 26, 38 und 52). Die Patienten wurden angewiesen, für die Bewertung der Items die erlebte Atemnot der letzten 7 Tage zu berücksichtigen.

Für beide Domänen („Schwere der Dyspnoe“, „funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“) wurden separate Scores berechnet. Die Items zu „Schwere der Dyspnoe“ wurden auf einer Skala von 0 – 3 (0 = keine Atemnot, 1 = leichte Atemnot, 2 = mittelmäßige Atemnot und 3 = schwere Atemnot) bewertet. Wenn ein Patient angab, dass eine bestimmte Aktivität aufgrund der Atemnot in den letzten 7 Tagen nicht möglich war, wurde das entsprechende Item mit 3 bewertet. Fehlte der Wert für dieses Item aus einem anderen Grund, wurde er als fehlender Wert gewertet. Die Items zu „funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“ wurden ebenfalls auf einer Skala von 0 – 3 (0 = keine Schwierigkeiten, 1 = leichte Schwierigkeiten, 2 = einige Schwierigkeiten und 3 = viele Schwierigkeiten) bewertet. Gab ein Patient in den Fragen zu „Schwere der Dyspnoe“ an, eine Aktivität in den letzten 7 Tagen nicht ausgeführt zu haben, wurde die dazugehörige Frage in der Domäne „funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“ offengelassen. Die Bewertung solcher Fragen folgte dem Vorgehen in der Domäne „Schwere der Dyspnoe“. Wurde die Aktivität aufgrund der Atemnot in den letzten 7 Tagen nicht ausgeführt, wurde das entsprechende Item mit 3 bewertet. Fehlte der Wert aus einem anderen Grund, wurde dieser als fehlender Wert registriert.

Für die Auswertung als sekundärer Endpunkt wurde nur die Auswertung der Items 1 – 10 herangezogen. Dabei kam ein spezifischer Algorithmus zur Berechnung des Rohwertes zum Einsatz (siehe Studienbericht [21]). Der ermittelte Rohwert wurde dann anhand einer Umrechnungstabelle, welche von den Entwicklern des Fragebogens zur Verfügung gestellt wurde, in einen Skalenwert umgewandelt [22]. Dieser Skalenwert konnte in einem Bereich von 27,7 bis 75,9 liegen.

Die im Studienprotokoll präspezifizierten MIDs für die Änderungen des FACIT-Dyspnea-Scores (nur Domäne „Schwere der Dyspnoe“) von Baseline zu Woche 52 betragen mindestens eine Reduktion von 7 Punkten (primäre MID) bzw. von 5,6 Punkten (sekundäre MID). Für das vorliegende Dossier wird die primäre MID herangezogen, da sie die konservativere Relevanzschwelle darstellt. Der FACIT-Dyspnea-Fragebogen ist ein patientenberichteter Fragebogen, der direkt die spürbaren Auswirkungen der Atemnot abfragt und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Brief Fatigue Inventory (BFI)

Viele ASMD-Patienten sind von Fatigue betroffen, welche sich negativ auf Arbeit und Schule aber auch auf Freizeitaktivitäten und soziale Beziehungen auswirken kann. Im Verlauf der Erkrankung kann dies zu sozialer Isolation führen, welche die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflusst [7, 8].

Das *Brief Fatigue Inventory* (BFI) ist ein validierter, patientenberichteter Fragebogen, mit welchem der Grad der Fatigue eines Patienten gemessen werden kann. Der BFI besteht aus neun Items, welche auf einer Skala von 0 – 9 bewertet werden. In 3 Items bewerten die Patienten den höchsten Grad ihrer Fatigue in den letzten 24 Stunden, den üblichen Grad ihrer Fatigue in den letzten 24 Stunden, sowie den Grad ihrer Fatigue zum aktuellen Zeitpunkt. Diese 3 Items bilden die Domäne „Schwere der Fatigue“. In 6 weiteren Items wird der Einfluss der Fatigue auf verschiedene Aspekte („generelle Aktivitäten“, „Stimmung“, „Gehfähigkeit“, „Arbeit“,

„Beziehungen zu anderen Personen“ und „Freude am Leben“) im Leben der Patienten in den letzten 24 Stunden abgefragt. Aus diesen 6 Items wird die Domäne „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ gebildet. Der vollständige Fragebogen wurde in der ASCEND-Studie zu Baseline und dann alle 6 Monate ausgefüllt und wurde als tertiärer Endpunkt ausgewertet. Da durch den BFI das Symptom Fatigue unmittelbar erhoben wird und es sich um ein patientenberichtetes Messinstrument handelt, ist der BFI als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Brief Fatigue Inventory (BFI) - Item 3

Das Item 3 des BFI wurde zusätzlich zum vollständigen Fragebogen als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Das Item fragt den höchsten Grad der Fatigue in den letzten 24 Stunden ab. Die Abfrage wurde mittels eDiary an 7 konsekutiven Tagen vor der Baseline-Visite und den Quartalsvisiten durchgeführt. Bei Patienten mit Werten für mindestens 4 der 7 Tage wurde der Mittelwert gebildet, um den Score für den jeweiligen Messzeitpunkt zu ermitteln.

Im Studienprotokoll waren für das Item 3 des BFI zwei MIDs präspezifiziert. Eine Reduktion des Scores von Baseline zu Woche 52 um mindestens 1,7 bzw. 2,5 Punkte stellt eine klinisch relevante Verbesserung für die Patienten dar. Für dieses Dossier wird die konservativere MID (-2,5 Punkte) herangezogen. Item 3 des BFI ist, wie der gesamte Fragebogen, patientenberichtet und somit als patientenrelevant zu betrachten.

Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

Viele ASMD-Patienten leiden aufgrund ihrer Erkrankung unter teils erheblichen Schmerzen. Diese rühren zum einen von der starken Vergrößerung der Milz und der Leber her, welche Abdominalschmerzen verursachen kann [7]. Diese Abdominalschmerzen können sehr stark sein und die Patienten auf verschiedene Weise beeinträchtigen. So berichten Patienten z. B. von gestörtem Schlaf aufgrund der starken Schmerzen [8]. Zum anderen treten bei vielen Patienten Knochen- und / oder Gelenkschmerzen auf, welche zu Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten führen können (z.B. beim Gehen oder Rennen). Des Weiteren berichten Patienten von brennenden Schmerzen in den Extremitäten [8].

Zur Erhebung des Endpunkts Schmerz in der ASCEND-Studie wurde die Kurzform des *Brief Pain Inventory* (BPI-SF) herangezogen. Bei dem BPI-SF handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen, der den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. Anhand der vier Items „Schlimmster Schmerz“, „Durchschnittlicher Schmerz“, „Geringster Schmerz“ und „Derzeitiger Schmerz“ (BPI-SF Items 3 – 6) wird die Schmerzintensität ermittelt. Die Bewertung erfolgt auf einer 11-Punkte-Skala von 0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „schlimmster vorstellbarer Schmerz“. In sieben weiteren Items wird die Beeinträchtigung durch den Schmerz adressiert (BPI-SF Items 9A – 9G). Die Bewertung erfolgt ebenfalls auf einer 11-Punkte Skala, welche von 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = stärkste Beeinträchtigung reicht. Die Patienten bewerten in diesen Items wie stark der Schmerz die Ausführung von Alltagsaktivitäten (A: generelle Aktivitäten, B: Stimmung, C: Gehfähigkeit, D: Arbeit, E: Beziehungen zu anderen, F: Schlaf und G: Freude am Leben) beeinträchtigt.

Der BPI-SF wurde ursprünglich für die Erhebung von Schmerz bei Krebspatienten entwickelt, er wird mittlerweile auch in anderen Indikationen angewandt, so z.B. auch bei Morbus-Fabry-

Patienten. Morbus Fabry ist wie ASMD eine lysosomale Speicherkrankheit, bei der die Patienten ebenfalls unter viszeralen und somatischen Schmerzen leiden [23]. Da eine Veränderung des BPI-SF-Scores direkt eine Verbesserung bzw. Verschlechterung für den Patienten bedeutet, stellt der BPI-SF einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Brief Pain Inventory (BPI) - Item 3

In der ASCEND-Studie wurde Item 3 des BPI-SF („Schlimmster Schmerz“) als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Die Erhebung dieses Items fand mittels eines eDiary statt, welches die Patienten an 7 konsekutiven Abenden vor Behandlungsbeginn (Baseline) und jeweils vor der nächsten Quartalsvisite (Woche 14, 26, 38 und 52) ausfüllen mussten. Aus den sieben Einzelwerten wurde der Mittelwert gebildet, welcher dann als Wert für Item 3 zur jeweiligen Visite registriert wurde. In der Auswertung wurde der Wert in Woche 52 mit dem Wert zu Baseline verglichen.

Im Studienprotokoll waren für das Item 3 des BPI-SF zwei MIDs präspezifiziert. Demnach ist eine Reduktion von 2,5 Punkten (primäre MID) bzw. von 4,0 Punkten (sekundäre MID) als klinisch relevante Verbesserung zu betrachten. Auch in diesem Fall wird im vorliegenden Dossier nur die sekundäre (konservativere) MID berücksichtigt. Da der BPI-SF selbst als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist, ist Item 3 als sekundärer Endpunkt ebenfalls als patientenrelevant einzustufen.

Patient global impression of symptom severity (PGIS)

Beim *Patient Global Impression of Symptom Severity* (PGIS) handelt es sich um ein Instrument mit vier Fragen, mit denen die aktuelle Schwere der Krankheitssymptome vom Patienten auf einer 5-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) bewertet wird. Ein Wert von 3 wird als mittlerer Schweregrad und alles darüber als höherer Schweregrad eingeordnet. In der ASCEND-Studie wurden im Rahmen des PGIS die Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ in der vergangenen Woche abgefragt. Der PGIS wurde zur Baseline-Visite und zu den Quartalsvisiten (Woche 14, 26, 38 und 52) erhoben. Der PGIS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der unmittelbar die Schwere der Symptome der Erkrankung widerspiegelt. Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunktes gegeben.

Patient global impression of change (PGIC)

Der *Patient Global Impression of Change* (PGIC) wird eingesetzt, um die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn von den Patienten bewerten zu lassen. Da die Patienten ihren Gesundheitszustand selbst bewerten und das Empfinden der Verbesserung der eigenen Symptomatik als patientenrelevant zu betrachten ist, wird auch der Endpunkt PGIC als patientenrelevant betrachtet.

Der PGIC enthält fünf Fragen, welche jeweils auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei ein Wert von 4 keine Veränderung bedeutet. Werte kleiner als 4 sind als Verbesserung, Werte über 4 sind als Verschlechterung zu bewerten. In der ASCEND-Studie wurden die Patienten jeweils zu den Quartalsvisiten aufgefordert die Veränderung der Symptome

„abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“, „Atemnot“ und „Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen“ seit Behandlungsbeginn zu bewerten. Die Scores von 1 bis 7 wurden in die folgenden Werte konvertiert:

- 1 (sehr große Verbesserung) = 3
- 2 (große Verbesserung) = 2
- 3 (geringe Verbesserung) = 1
- 4 (keine Änderung) = 0
- 5 (geringe Verschlechterung) = -1
- 6 (große Verschlechterung) = -2
- 7 (sehr große Verschlechterung) = -3

Patienten die in Woche 52 einen Wert von 1, 2 oder 3 aufwiesen wurden als Responder, Patienten mit einem Wert von -1, -2 oder -3 wurden als Non-Responder definiert.

EuroQol 5 dimension, 5 level (EQ-5D-5L) VAS

Der *EuroQol 5 dimension, 5 level (EQ-5D-5L)* ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird. Das Instrument besteht aus den 5 Dimensionen „Mobilität“, „Selbstfürsorge“, „normale Aktivitäten“, „Schmerz / Unwohlsein“ und „Ängste / Depressionen“. Des Weiteren enthält der EQ-5D-5L eine visuelle Analogskala (VAS) auf welcher der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand (d. h. am Tag der Erhebung) bewertet. Die VAS reicht von 0 („denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“) bis 100 („denkbar besten Gesundheitszustand“). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der VAS dargestellt, da im Allgemeinen nur diese von G-BA und IQWiG zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden. Da die VAS die Einschätzung des Patienten zum eigenen Gesundheitszustand wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Der *Short Form-36 Health Survey (SF-36)* ist ein aus 36 Fragen bestehender, validierter und multidimensionaler generischer Lebensqualitätsfragebogen. Die 36 Fragen bilden die 8 Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Die Domänen werden zu zwei Summenskalen zusammengefasst. Die *Physical Component Summary (PCS)* bildet die physischen Aspekte ab, während die *Mental Component Summary (MCS)* die psychischen Aspekte darstellt. In der ASCEND-Studie wurde der SF-36 zu Baseline und jeweils zu den

Quartalsvisiten abgefragt. Der SF-36 wird in der frühen Nutzenbewertung regelhaft als patientenrelevant anerkannt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) stellt gemäß §3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA prinzipiell einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Es werden im vorliegenden Dossier daher folgende Kategorien und Auswertungen der UE in den Studien angegeben:

- Todesfälle
- Gesamtrate der UE (auch nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 10 % in einem Studienarm¹⁰)
- UE nach Schweregrad (auch nach SOC/PT für schwere Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm)
- Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE, dargestellt auch nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm)
- Studienabbrüche aufgrund von UE
- UESI

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) wurden die folgenden Ereignisse definiert:

- Dosislimitierende Toxizität (DLT):
 - DLT1 = Jeder Anstieg von AST, ALT, Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 3-Fache des Baseline-Wertes und auf oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs (*Upper Limit of Normal*, ULN).
 - DLT2 = Jeder Anstieg von Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 1,5-Fache des Baseline-Wertes während AST und ALT oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) liegen.
 - DLT3 = Jeder Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 2-Fache des Baseline-Wertes einhergehend mit

¹⁰ Die Zusatzregel, dass UE darzustellen sind, die bei mindestens 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm auftreten, ist aufgrund der geringen Zahl an Patienten durch die 10-%-Regel bereits abgedeckt.

Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im bzw. Empfindlichkeit des rechten Oberbauches, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophile (> ULN).

- **Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen:**
Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen sind alle unerwünschten Ereignisse, die während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und zumindest ein Zusammenhang zur Infusion vermutet werden kann. Ein unerwünschtes Ereignis, das mehr als 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftritt kann nach Diskretion des Prüfers oder des Sponsors als protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktion eingestuft werden.
- **Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen:**
Dies sind zum einen alle unerwünschten Ereignisse, die zwischen Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach Ende der Infusion auftreten. Ob ein Zusammenhang zwischen Infusion und Ereignis besteht, spielt dabei keine Rolle. Zum anderen werden alle unerwünschten Ereignisse mit fehlender Uhrzeit, welche am Tag der Infusion oder am Tag danach auftreten, als algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen definiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung¹¹ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

¹¹ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{13, 11} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

¹² Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der ASCEND-Studie waren Sensitivitätsanalysen nur für die Endpunkte Milzvolumenänderung und Änderung der DL_{CO} *a priori* präspezifiziert. Es wurden für die beiden primären Endpunkte die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse der fehlenden Werte für die prozentuale Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 in der mITT-Population¹⁴ mittels eines *Pattern Mixture Models*
- Per-Protocol-Analyse der Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52
- Analyse der absoluten Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 in der mITT-Population

Das MMRM, welches für die primäre Analyse der Wirksamkeit eingesetzt wurde, nimmt eine multivariate Normalverteilung an. Um die Robustheit dieser Annahme zu prüfen, wurden die primären Wirksamkeitsendpunkte zusätzlich mit Hilfe eines Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests ausgewertet. Für diese Analyse wurden fehlende Daten zu Woche 52 mittels *Last Observation Carried Forward (LOCF)* imputiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

¹⁴ Die mITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben. In der ASCEND-Studie traf dies auf alle randomisierten Patienten zu, so dass die mITT-Population identisch mit der ITT-Population ist.

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

Im Studienprotokoll a priori geplante Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen erlauben die Identifikation von Patientenkollektiven welche besonders von einer Behandlung mit Olipudase alfa profitieren. In der ASCEND-Studie wurden die folgenden a priori geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt:

Tabelle 4-7: A priori definierte Subgruppen in der ASCEND-Studie

Endpunktkategorie	Morbidität	
	Prozentuale Änderung des Milzvolumens	Prozentuale Änderung des DL _{CO} -Wertes
A priori definierte Subgruppen		
<i>Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline (schwer vs. nicht schwer)</i>	x	
<i>Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline (ALT o. AST ≥1 ULN vs. ALT u. AST <1 ULN)</i>	x	x

Endpunktkategorie	Morbidität	
	Prozentuale Änderung des Milzvolumens	Prozentuale Änderung des DL _{CO} -Wertes
<i>A priori</i> definierte Subgruppen		
Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline (Gesamt-Bilirubin $\geq 1,5$ ULN vs. Gesamt-Bilirubin $< 1,5$ ULN)	x	x
Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline	x	
Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität (schwer vs. nicht schwer)		x

Bei Olipudase alfa handelt es sich um ein Orphan Drug. Für Orphan Drugs ist eine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA nicht zwingend notwendig:

„Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen. Entgegen den Erläuterungen in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 müssen für die Darstellung dieser Ergebnisse die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden, sie können jedoch (wie die übrigen Abschnitte von Modul 4 auch) zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse ausgefüllt werden.“

In diesem Dossier werden daher ausschließlich die im Studienprotokoll definierten Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁵. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

¹⁵ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

adjustierte indirekte Vergleiche¹⁶ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁷ und Rücker (2012)¹⁸ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁹.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [24-27] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{20, 21, 22}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

¹⁶ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁷ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁸ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁹ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²⁰ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

²¹ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

²² Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DFI12712 (ASCEND)	ja	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre (PAP: 1 Jahr, ETP: bis zu 4 Jahre)	Olipudase alfa Placebo
PAP: primary analysis period, ETP: extension treatment period					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 bilden den Stand vom 09.08.2022 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

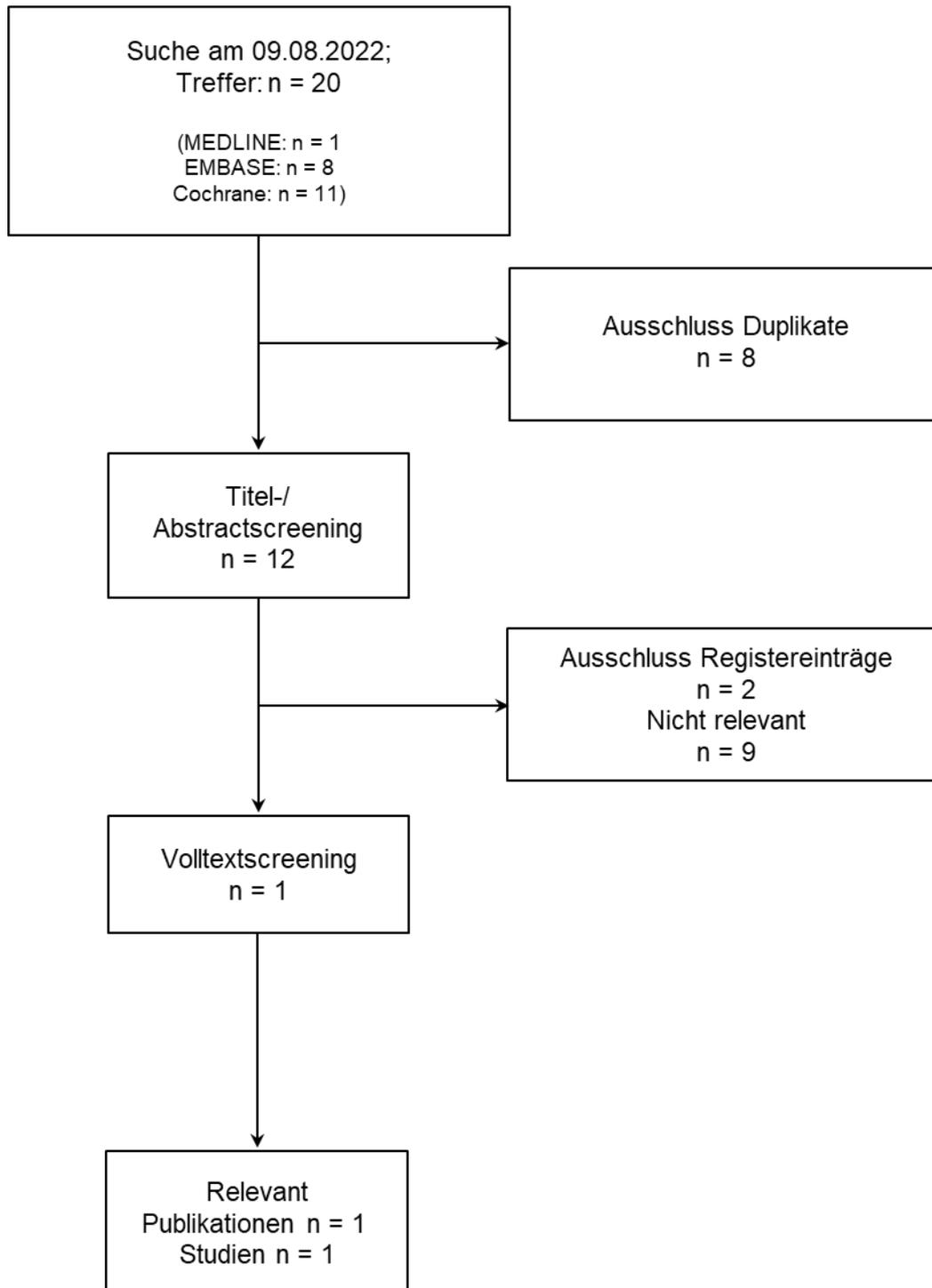


Abbildung 4–1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 09.08.2022 durchgeführt. Nach Ausschluss der Duplikate wurden im Titel- und Abstractscreening zwei Registereinträge (Dokumentation im Rahmen der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken) und neun nicht relevante

Treffer ausgeschlossen. Übrig blieb eine relevante Publikation [28], welche sich auf die in diesem Dossier dargestellte ASCEND-Studie bezieht.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DFI12712 (ASCEND)	NCT: NCT02004691 [29]	ja	ja	laufend
	EudraCT: 2015-000371-26 [30]			
	ICRTP: NCT02004691 [31]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 bilden den Stand vom 09.08.2022 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine Studien zu Olipudase alfa auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-11 bilden den Stand vom 09.08.2022 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
DFI12712 (ASCEND)	ja	ja	nein	ja [21]	ja [29-31]	ja [28]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DFI12712 (ASCEND)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit ASMD Typ B	Olipudase alfa (n = 18) Placebo (n = 18)	Behandlung: 52 Wochen (PAP)	Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Spanien, Tunesien, Türkei, Großbritannien, USA 12/2015 – 10/2019	<u>Primäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens • Prozentuale Veränderung der DLco <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Lebertolumens • <i>Splenomegaly Related Score</i> (SRS) • FACIT-Dyspnea-Fragebogen • <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) • <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) – Item 3 • <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) • <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> (BPI-SF) - Item 3 • <i>Patient Global Impression of</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p><i>Symptom Severity (PGIS)</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i>• <i>Short Form-36 Health Survey (SF-36)</i>• <i>EuroQol 5 dimension, 5 level (EQ-5D-5L) VAS</i> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse• Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
<p>PAP: <i>Primary Analysis Period</i>, DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, VAS: visuelle Analogskala</p>	

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Olipudase alfa	Placebo
DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa 3,0 mg / kg Intravenöse Infusion, alle 2 Wochen	Gleichvolumiges Placebo Intravenöse Infusion, alle 2 Wochen
Dosissteigerung gemäß Fachinformation über 14 Wochen in beiden Studienarmen.		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Olipudase alfa	Placebo	Gesamt
n	18	18	36
Alter			
Mittelwert (SD)	36,17 (12,75)	33,46 (17,06)	34,81(14,89)
Median	34,90	24,08	29,93
Minimum - Maximum	18,82 – 59,85	18,59 – 65,91	18,59 – 65,91
Größe (cm)			
Mittelwert (SD)	164,55 (9,08)	160,29 (8,14)	162,42 (8,62)
Median	165,75	156,60	k. A.
Minimum - Maximum	149,0 – 178,7	146,0 – 176,0	146,0 – 178,7
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	67,40 (14,07)	61,64 (13,40)	64,52 (13,74)
Median	65,0	61,7	k. A.
Minimum - Maximum	44,3 – 94,0	43,8 – 96,0	43,8 – 96,0
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	9 (50)	13 (72)	22 (61)
Männlich	9 (50)	5 (28)	14 (39)
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	5 (28)	6 (33)	11 (31)
Nicht hispanisch oder Latino	12 (67)	12 (67)	24 (67)
Keine Angaben	1 (6)	0	1 (3)
Abstammung, n (%)			
Asiatisch	1 (6)	1 (6)	2 (6)
Weiß	16 (89)	16 (89)	32 (89)

Andere	1 (6)	1 (6)	2 (6)
Herkunft, n (%)			
Arabisch	1 (6)	0	1 (3)
Jüdisch	1 (6)	2 (11)	3 (8)
Türkisch	1 (6)	3 (17)	4 (11)
Südamerikanische Ureinwohner	1 (6)	0	1 (3)
Andere	8 (44)	6 (33)	14 (39)
Keine Angaben	2 (11)	2 (11)	4 (11)
Unbekannt	4 (22)	5 (28)	9 (25)
Jüdische Herkunft, n (%)			
Aschkenasisch-jüdisch	0	2 (100)	2 (67)
Jüdisch – nicht spezifiziert	1 (100)	0	1 (33)
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)			
Mittelwert (SD)	21,4 (20,3)	14,6 (16,1)	18,0 (18,4)
Median	16,1	6,4	6,4
Minimum - Maximum	1 – 58	1 – 49	1 – 58
Zeit seit Diagnosestellung (Jahre)			
Mittelwert (SD)	14,8 (13,4)	18,9 (13,7)	16,8 (13,5)
Median	12,9	16,5	16,3
Minimum - Maximum	0 – 42	2 – 51	0 – 51
ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten, nmol/h/mg			
Mittelwert (SD)	0,118 (0,073)	0,121 (0,086)	0,119 (0,079)
Median	0,100	0,140	0,100
Minimum - Maximum	0,00 – 0,27	0,00 – 0,30	0,00 – 0,30
ASM-Aktivität in <i>dried blood spot</i>, nmol/hr/mL			
Mittelwert (SD)	0,284 (0,188)	0,268 (0,234)	0,276 (0,210)
Median	0,310	0,205	0,220
Minimum - Maximum	0,06 – 0,76	0,02 – 1,10	0,02 – 1,10
Milzstatus, n (%)			
Intakte Milz	18 (100)	18 (100)	36 (100)

Milzvolumen, MN			
Mittelwert (SD)	11,696 (4,9239)	11,214 (3,8407)	11,455 (4,4156)
Median	10,652	10,682	k. A.
Minimum - Maximum	6,24 – 20,85	6,05 – 18,06	6,05 – 20,85
Schwere Splenomegalie (> 15 MN), n (%)			
Patienten	5 (27,8)	3 (16,7)	8 (22,2)
% vorhergesagte DL_{CO} adjustiert für Hämoglobin und barometrischen Umgebungsdruck, %			
Mittelwert (SD)	49,440 (10,9947)	48,453 (10,7699)	48,947 (10,8829)
Median	50,893	46,874	k. A.
Minimum - Maximum	25,36 – 67,26	30,97 – 69,12	25,36 – 69,12
Stark reduzierte DL_{CO} (< 40 %), n (%)			
Patienten	3 (16,7)	4 (22,2)	7 (19,4)
Lebervolumen, MN			
Mittelwert (SD)	1,444 (0,3167)	1,616 (0,4959)	1,530 (0,4161)
Median	1,410	1,585	k. A.
Minimum - Maximum	1,00 – 2,18	0,90 – 2,96	0,90 – 2,96
CHIT1-Genotyp, n (%)			
Normal / 2 funktionelle Allele	14 (77,8)	9 (50,0)	23 (63,9)
Heterozygote Mutation / 1 funktionelles Allel	2 (11,1)	6 (33,3)	8 (22,2)
Homozygote Mutation / 2 nicht-funktionelle Allele	2 (11,1)	3 (16,7)	5 (13,9)
SMPD1-Genotyp, n (%)			
Homozygot für Arg610del	4 (22,2)	1 (5,6)	5 (13,9)
Heterozygot für Arg610del	5 (27,8)	5 (27,8)	10 (27,8)
Andere Mutationen	9 (50,0)	12 (66,7)	21 (58,3)
SD: <i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung); MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); ASM: <i>Acid Sphingomyelinase</i> (saure Sphingomyelinase); DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität.			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die ASCEND-Studie (DFI12712) ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde multizentrische Phase-2/3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASMD. Die Studie wurde in Zentren in Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Das Studiendesign ist in Abbildung 4–2 dargestellt.

Die Haupteinschlusskriterien waren ein dokumentierter Mangel an saurer Sphingomyelinase (nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten) in Verbindung mit einer klinischen Diagnose, die ASMD Typ B entspricht, eine $DL_{CO} \leq 70\%$ und ein Milzvolumen ≥ 6 MN. Patienten, bei denen bereits ein Teil der Milz in einer Teil-Splenektomie entfernt worden war, mussten ein restliches Milzvolumen von ebenfalls ≥ 6 MN aufweisen. Als weiteres Einschlusskriterium mussten die Patienten einen Wert von ≥ 5 auf dem SRS-Fragebogen (*Splenomegaly Related Score*) erreichen.

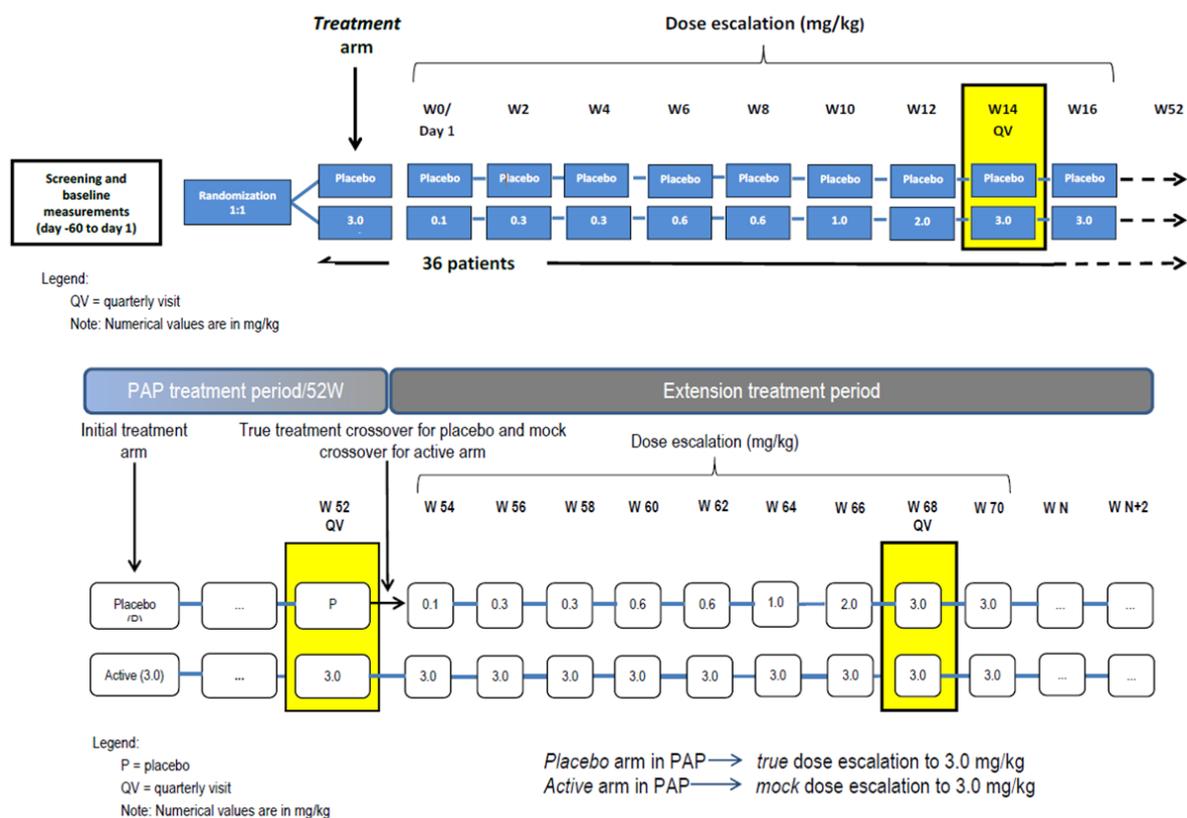


Abbildung 4–2: Studiendesign der ASCEND-Studie (DFI12712)

Die Studie war in eine doppelblinde, randomisierte Phase (*Primary Analysis Period, PAP*) und eine offene einarmige Verlängerungsphase (*Extension Treatment Period, ETP*) gegliedert. In der randomisierten Phase (PAP) fanden vom Tag -60 bis zu Tag 1 das Screening und die Baseline-Erhebungen statt. Danach wurden die Patienten, die im Rahmen des Screenings in die Studie eingeschlossen wurden, im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Olipudase alfa) oder den Kontrollarm (Placebo) randomisiert. Eine Stratifizierung wurde nicht durchgeführt.

Die randomisierte Phase erstreckte sich über 52 Wochen, in welcher die Patienten alle zwei Wochen eine Infusion mit Olipudase alfa bzw. Placebo erhielten. In der Zeit bis zur ersten Visite zu Woche 14, fand im Interventionsarm die Dosissteigerung von Olipudase alfa auf 3,0 mg / kg Körpergewicht (Dosissteigerung gemäß Fachinformation) statt. Im Kontrollarm wurde eine parallele Scheindosissteigerung durchgeführt, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

Nach Woche 52 gingen die Patienten in die Verlängerungsphase über, in welcher die Patienten im Kontrollarm ebenfalls Olipudase alfa erhielten. Um eine Entblindung der Patienten gegenüber ihrer Behandlung in der randomisierten Phase zu verhindern, wurde für jene Patienten, die bereits in der randomisierten Phase Olipudase alfa erhielten, in der Verlängerungsphase eine Scheindosissteigerung durchgeführt. In diesem Dossier werden nur die Ergebnisse der randomisierten Phase dargestellt.

Für Patienten, deren Zustand sich im Laufe der Studie deutlich verschlechterte und bei denen ASMD als Ursache für diese Verschlechterung identifiziert wurde, stand eine Rescue-Therapie zur Verfügung. Wenn eins oder mehrere der folgenden Kriterien auf einen Patienten zutrafen und eine Verschlechterung der ASMD ursächlich war, wurde die Verblindung aufgehoben und der Patient wechselte in den Olipudase-alfa-Arm:

- Hämoglobinwert < 7 g/dL und bei erneuter Messung ca. zwei Wochen später immer noch < 7 g/dL
- Thrombozytenzahl $< 30.000 / \text{mm}^3$ und bei erneuter Messung ca. zwei Wochen später immer noch $< 30.000 / \text{mm}^3$
- Klinisch relevante Blutung, welche basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes auf eine niedrige Thrombozytenzahl zurückzuführen ist

In der vorliegenden Studie musste kein Patient diese Rescue-Therapie in Anspruch nehmen. Weitere Rescue-Therapien in Form anderer Medikamente oder Behandlungen waren nicht vorgesehen.

Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 36 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Das mediane Alter lag bei 29,93 Jahren und seit der ASMD-Diagnose waren im Median 16,3 Jahre vergangen. Es wurden 22 Frauen (61 %) und 14 Männer (39 %) in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten bildeten die mITT-Population (*modified Intention To Treat*). Die mITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben. In der ASCEND-Studie traf dies auf alle randomisierten Patienten zu, so dass die mITT-Population identisch mit der ITT-Population ist. Die mITT-Population stellt daher die primäre Analysepopulation dar.

Das Haupteinschlusskriterium für die Studie war die reduzierte Aktivität von ASM. Die mediane, in den peripheren Leukozyten gemessene ASM-Aktivität betrug 0,100 nmol/h/mg, während in den Trockenblutproben (*Dried Blood Spot Test*, DBS) eine mediane ASM-Aktivität von 0,220 nmol/hr/mL dokumentiert wurde.

Bei Patienten mit intakter Milz oder mit Teil-Splenektomie musste das Milzvolumen bzw. das restliche Milzvolumen mindestens 6 MN (*Multiplies of Normal*, Vielfaches der Normalgröße) betragen. Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine intakte Milz und die Milzvergrößerung betrug im Mittel 11,455 MN. Bei 8 Patienten (22,2 %) lag eine schwere Splenomegalie (Milzvolumen > 15 MN) vor. Mit der Splenomegalie geht bei vielen Patienten ebenfalls eine Hepatomegalie einher. Das mittlere Lebervolumen in der Studienpopulation betrug 1,530 MN und war damit im Durchschnitt deutlich erhöht.

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten eine reduzierte CO-Diffusionskapazität (DL_{CO} , in % vom Sollwert) von < 70 % aufweisen. Die mittlere DL_{CO} in der Studienpopulation betrug 48,947 % und eine stark verringerte DL_{CO} von < 40 % wurde bei

7 Patienten (19,4 %) dokumentiert. Die Patienten wiesen demnach eine mittlere bis starke Einschränkung der Lungenfunktion auf [14].

Die meisten erwachsenen Patienten mit ASMD erreichen eine Körpergröße und ein Körpergewicht, welche im unterem Normalbereich liegen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 162,42 cm groß und hatten ein mittleres Gewicht von 64,52 kg. Damit sind die Patienten kleiner und leichter als die im Mikrozensus angegebenen durchschnittlichen Körpermaße (Größe: 172 cm, Gewicht: 77 kg) der deutschen Bevölkerung [32].

Insgesamt waren die Patientencharakteristika zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die ASCEND-Studie fand teilweise in Europa statt und ein Teil der Patienten stammte aus Deutschland. Im Gegensatz zu ASMD Typ A sind die Mutationen, welche ASMD Typ B auslösen, nicht oder nur in geringem Maße mit einer bestimmten (ethnischen) Herkunft assoziiert. Des Weiteren unterscheiden sich die Behandlungsmöglichkeiten für ASMD nicht zwischen den verschiedenen Herkunftsregionen der eingeschlossenen Patienten. Da es keine Hinweise auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse gibt, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DFI12712 (ASCEND)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierungssequenz wurde mit Hilfe eines interaktiven Voice-Response-System / Web-Response-System (IXRS) erzeugt. Die Randomisierung erfolgte blockweise, die Patienten wurden 1:1 auf die Interventions- und die Kontrollgruppe randomisiert. Während der randomisierten Studienphase (*Primary Analysis Period*, PAP), welche für dieses Dossier betrachtet wird, waren die Patienten, Prüfarzte und das Studienteam des Sponsors verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, welche zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen würden. Dementsprechend ist das Verzerrungspotenzial der ASCEND-Studie als gering einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität												
	Mortalität ^a	Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	Prozentuale Veränderung der DL _{CO}	Prozentuale Veränderung des Leberolumens	<i>Splenomegaly Related Score</i> (SRS)	<i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) Item 3 und Summenskalen	<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) Item 3 und Summenskalen	FACIT-Dyspnea-Fragebogen	<i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i> (PGIS)	<i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)	EQ-5D-5L – VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse ^b
DFI12712 (ASCEND)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Als Teil der unerwünschten Ereignisse
b: UEs, SUEs, therapiebedingte UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UESI
DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; EQ-5D-5L – VAS: *EuroQol 5 dimension, 5 level* – Visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; UESI: UE von speziellem Interesse.

4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

DFI12712 Anzahl der verstorbenen Patienten bis Woche 52. Die Auswertung wurde im Rahmen der (ASCEND) Sicherheit durchgeführt, die Analyse beruht auf der Sicherheits-Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben und wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.13 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

DFI12712 (ASCEND)	<p>Das Milzvolumen wurde in der Studie mittels Magnetresonanztomographie bestimmt. Dabei wurde das Milzvolumen zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit <i>Multiples of Normal</i> (MN, Vielfaches der Normalgröße) umgerechnet. Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens bezieht sich auf die Angaben in MN.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ausgangswert zu Woche 26 und Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$ zu Woche 52 (Responderanalyse) <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM). • Responderanalyse: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse der fehlenden Werte für die prozentuale Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 in der mITT-Population mittels eines <i>Pattern Mixture Models</i> • Per-Protocol-Analyse der Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 mittels MMRM • Analyse der absoluten Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 in der mITT-Population mittels MMRM
mITT: <i>modified Intention To Treat</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

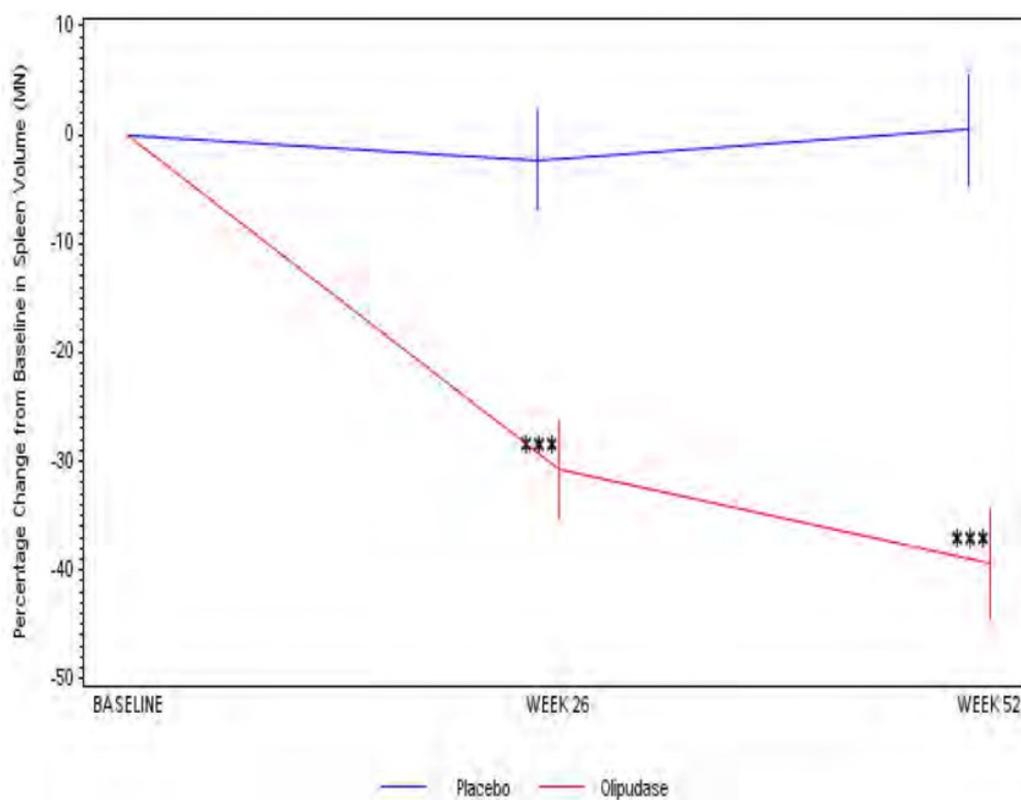
DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
Ausgangswert		
n (%)	18 (100,00)	18 (100,00)
Mittelwert (SD)	11,696 (4,9239)	11,214 (3,8407)
Woche 26		
n (%)	18 (100,00)	17 (94,44)
Mittelwert (SD)	8,120 (3,8027)	10,978 (4,3991)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-30,843 (2,1732)	-2,366 (2,2367)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-28,477 [-34,858; -22,096]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-3,024 [-3,701; -2,346]	
Woche 52		
n (%)	18 (100,00)	17 (94,44)
Mittelwert (SD)	7,155 (3,5663)	11,200 (4,1773)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-39,446 (2,4294)	0,481 (2,5002)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-39,927 [-47,051; -32,803]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-3,791 [-4,468; -3,115]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.		
KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Die prozentuale Verringerung des Milzvolumens zu Woche 52 ist im Olipudase-alfa-Arm deutlich größer als im Placebo-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Da das

Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] ausschließt, kann von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–3 ist der Verlauf der Werte im Studienverlauf dargestellt. Die signifikant größere Verringerung des prozentualen Milzvolumens im Olipudase-alfa-Arm ist bereits zu Woche 26 ersichtlich.



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.

Note: * indicates nominal p-value <0.05, ** indicates nominal p-value <0.01, *** indicates nominal p-value <0.001.

Abbildung 4–3: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens von Baseline zu Woche 52

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) zu Woche 52 – Sensitivitätsanalysen

	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>Pattern Mixture Model</i>		
n (%)	18 (100)	18 (100)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-39,3 (2,4)	0,4 (2,4)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-39,7 [-46,4, -32,9]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

p-Wert	< 0,0001	
MMRM (PP-Population)		
n (%)	17 (94,4)	16 (88,9)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-40,70 (2,38)	0,25 (2,46)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^a	-40,95 [-47,97, -33,94]	
p-Wert ^a	< 0,0001	
Absolute Veränderung in MN (mITT-Population)		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
LS Mean Change der absoluten Veränderung (SE)	-4,52 (0,36)	0,07 (0,37)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^a	-4,58 [-5,629; -3,539]	
p-Wert ^a	< 0,0001	
a: Berechnet mittels MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); PP: <i>Per Protocol</i> .		

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. In allen Sensitivitätsanalysen ist die Reduktion des Milzvolumens im Olipudase-alfa-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.1 Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße ≥ 30 % zu Woche 52

Tabelle 4-24: Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße ≥ 30 % zu Woche 52

DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
n (%) ^b	17 (94,44)	0 (0,00)
OR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	39,81 [10,96; 144,69] < 0,001	
RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^d	NB [NB; NB] NB	
RD [95 %-KI] ^d p-Wert ^d	107,71 [-123,05; 338,47] 0,349	
a: mITT-Population b: Nur Patienten mit einem Baseline-Wert wurden in der Responderanalyse berücksichtigt. Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. c: Peto OR, Berechnung basierend auf Yusuf et al. [33], Ableitung des p-Wertes unter Verwendung einer Normal-Approximation. d: Berechnung mittels SAS-Prozedur PROC GLIMMIX und einem Modell mit Behandlungsgruppe und Baseline-Wert als Kovariate.		

KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar; mITT: *modified Intention To Treat*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risk Difference* (Risikodifferenz); RR: *Risk Ratio* (Relatives Risiko).

In der Responderanalyse zeigt sich, dass bei fast allen Patienten des Olipudase-alfa-Arms zu Woche 52 eine Milzvolumenreduktion $\geq 30\%$ erreicht wurde. Das *Odds Ratio* für das Erreichen einer Milzvolumenreduktion von mindestens 30 % beträgt 39,81 [10,96; 144,69]. Die Bestimmung des relativen Risikos war nicht möglich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Veränderung der DL_{CO} – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.3.1 Prozentuale Veränderung der DL_{CO} – RCT

Tabelle 4-25: Prozentuale Veränderung der DL_{CO}

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie im Rahmen der Lungenfunktionstests erhoben. Die Patienten atmen hierzu eine gesundheitlich unbedenkliche Menge CO ein und atmen nach kurzzeitigem Luftanhalten wieder aus. Anhand der Differenz der CO-Partialdrücke in der Ein- und Ausatemluft kann auf die Diffusionskapazität der Lunge für CO geschlossen werden. Die DL_{CO} wird als % vom Sollwert angegeben.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der DL_{CO} zu Woche 26 und Woche 52 • Absolute Veränderung der DL_{CO} zu Woche 26 und Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der DL_{CO} um $\geq 15\%$ zu Woche 52 (Responderanalyse) <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM). • Responderanalyse: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. <p><i>Sensitivitätsanalysen und weitere supportive Analysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse der fehlenden Werte für die prozentuale Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 in der mITT-Population mittels eines <i>Pattern Mixture Models</i> • Per-Protocol-Analyse der Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 mittels MMRM • Analyse der absoluten Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 in der mITT-Population mittels MMRM
--

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

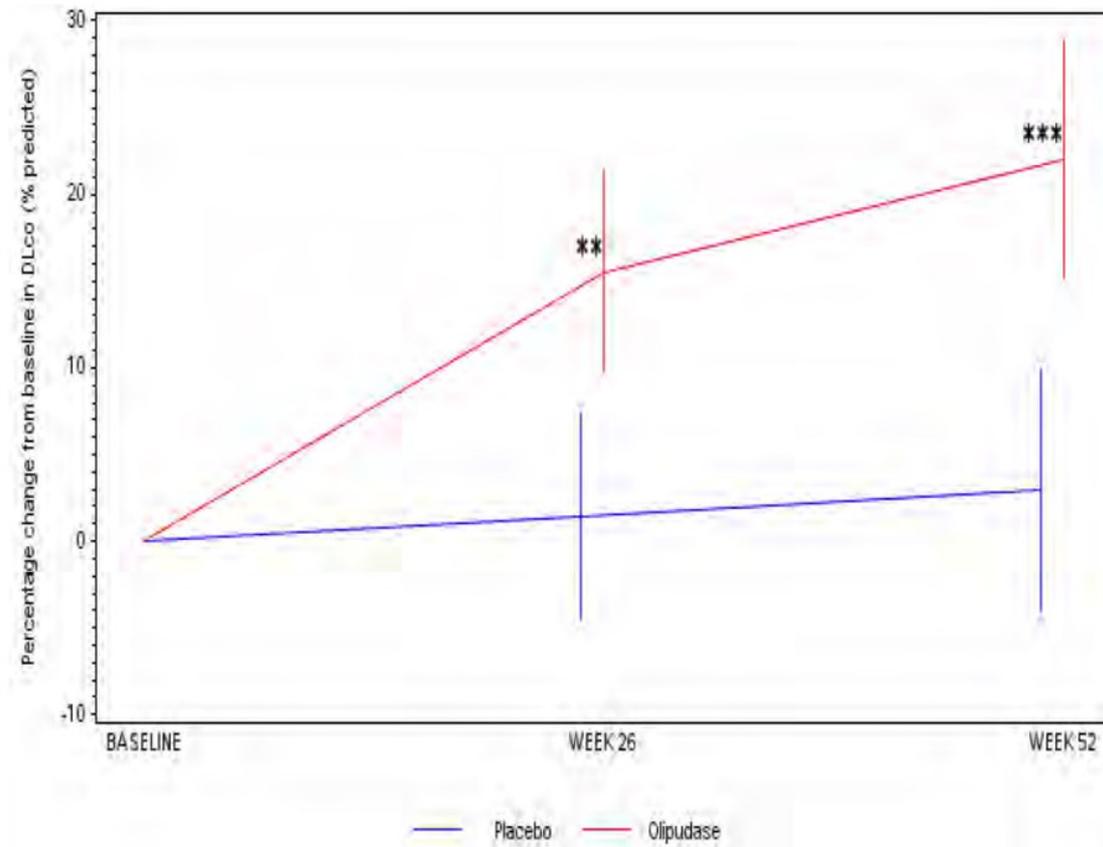
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} (% vom Sollwert) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
<i>Ausgangswert</i>		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	49,440 (10,9947)	48,453 (10,7699)
<i>Woche 26</i>		
n (%)	17 (94,4)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	57,533 (11,4019)	49,169 (11,1686)
LS <i>Mean Change</i> der prozentualen Veränderung (SE)	15,511 (2,8462)	1,372 (2,8820)
Differenz LS <i>Mean Change</i> [95 %-KI] ^b	14,139 [5,849; 22,429]	
p-Wert ^b	0,0015	
Hedges' g [95 %-KI]	1,164 [0,482; 1,846]	
<i>Woche 52</i>		
n (%)	17 (94,44)	17 (94,44)
Mittelwert (SD)	59,350 (12,5085)	49,857 (11,0770)
LS <i>Mean Change</i> der prozentualen Veränderung (SE)	21,968 (3,3362)	2,961 (3,3832)
Differenz LS <i>Mean Change</i> [95 %-KI] ^b	19,008 [9,319; 28,696]	
p-Wert ^b	0,0004	
Hedges' g [95 %-KI]	1,334 [0,654; 2,013]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Die prozentuale Veränderung der DL_{CO} ist im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Placebo-Arm. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] nicht mit ein, so dass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden kann.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–4 ist der Verlauf der Werte im Studienverlauf dargestellt. Die signifikant größere Verbesserung der DL_{CO} (% vom Sollwert) im Olipudase-alfa-Arm ist bereits zu Woche 26 ersichtlich.



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.

Note: * indicates nominal p-value <0.05, ** indicates nominal p-value <0.01, *** indicates nominal p-value <0.001.

Abbildung 4–4: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (% vom Sollwert) von Baseline zu Woche 52

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} (% vom Sollwert) zu Woche 52 – Sensitivitätsanalysen

	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Pattern Mixture Model		
n (%)	18 (100)	18 (100)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	22,0 (3,3)	2,9 (3,3)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^a	19,1 [9,9; 28,4]	
p-Wert ^a	< 0,0001	
MMRM (PP-Population)		
n (%)	16 (88,9)	16 (88,9)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	23,03 (3,43)	2,99 (3,48)

Differenz LS <i>Mean Change</i> [95 %-KI] ^b	20,04 [10,05; 30,03]	
p-Wert ^b	0,0003	
Absolute Veränderung (mITT-Population)		
n (%)	17 (94,4)	17 (94,4)
LS <i>Mean Change</i> der absoluten Veränderung (SE)	10,18 (1,33)	1,23 (1,34)
Differenz LS <i>Mean Change</i> [95 %-KI] ^b	8,95 [5,106; 12,795]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
a: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; PP: <i>Per Protocol</i> .		

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. In allen Sensitivitätsanalysen ist die Verbesserung der DL_{CO} im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Placebo-Arm. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-28 dargestellt.

4.3.1.3.1.3.2 Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 % zu Woche 52

Tabelle 4-29: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 % zu Woche 52

DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
n (%) ^b	5 (27,8%)	0
OR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	9,56 [1,48; 61,61] 0,018	
RR [95 %-KI] p-Wert ^d	1154688 [0,00; NB] 0,977	
RD [95 %-KI] p-Wert ^d	29,61 [NB; NB] < 0,001	
a: mITT-Population		
b: Nur Patienten mit einem Baseline-Wert wurden in der Responderanalyse berücksichtigt. Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.		
c: <i>Peto</i> OR, Berechnung basierend auf Yusuf et al. [33], Ableitung des p-Wertes unter Verwendung einer Normal-Approximation.		
d: Berechnung mittels PROC GLIMMIX Prozedur und einem Modell mit Behandlungsgruppe und Baseline-Wert als Kovariate		
DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; NB: nicht bestimmbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: <i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz); RR: <i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko).		

Zu Woche 52 hatte sich die DL_{CO} bei 5 Patienten des Olipudase-alfa-Arms um mindestens 15 % verbessert. Das *Odds Ratio* für das Erreichen einer Verbesserung der DL_{CO} um mindestens

15 % beträgt 9,56 [1,48; 61,61]. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße können die Ergebnisse für das relative Risiko und für die Risikodifferenz nicht sinnvoll interpretiert werden.

4.3.1.3.1.3.3 Absolute Veränderung der DL_{CO} – RCT

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die absolute Veränderung der DL_{CO} (% vom Sollwert) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
Ausgangswert		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	49,440 (10,9947)	48,453 (10,7699)
Woche 26		
n (%)	17 (94,4)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	57,533 (11,4019)	49,169 (11,1686)
LS Mean Change der absoluten Veränderung (SE)	7,067 (1,1801)	0,541 (1,1887)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	6,526 [3,099; 9,953]	
p-Wert ^b	0,0005	
Hedges' g [95 %-KI]	1,302 [0,618; 1,986]	
Woche 52		
n (%)	17 (94,4)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	59,350 (12,5085)	49,857 (11,0770)
LS Mean Change der absoluten Veränderung (SE)	10,180 (1,3267)	1,230 (1,3389)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	8,950 [5,106; 12,795]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	1,586 [0,905; 2,268]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Die absolute Veränderung der DL_{CO} ist im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Placebo-Arm. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] nicht mit ein, so dass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden kann.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Das Lebervolumen wurde in der Studie mittels Magnetresonanztomographie bestimmt. Dabei wurde das Lebervolumen zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit <i>Multiples of Normal</i> (MN, Vielfaches der Normalgröße) umgerechnet. Die prozentuale Veränderung des Lebervolumens bezieht sich auf die Angaben in MN.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zu Woche 26 und Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM). • Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

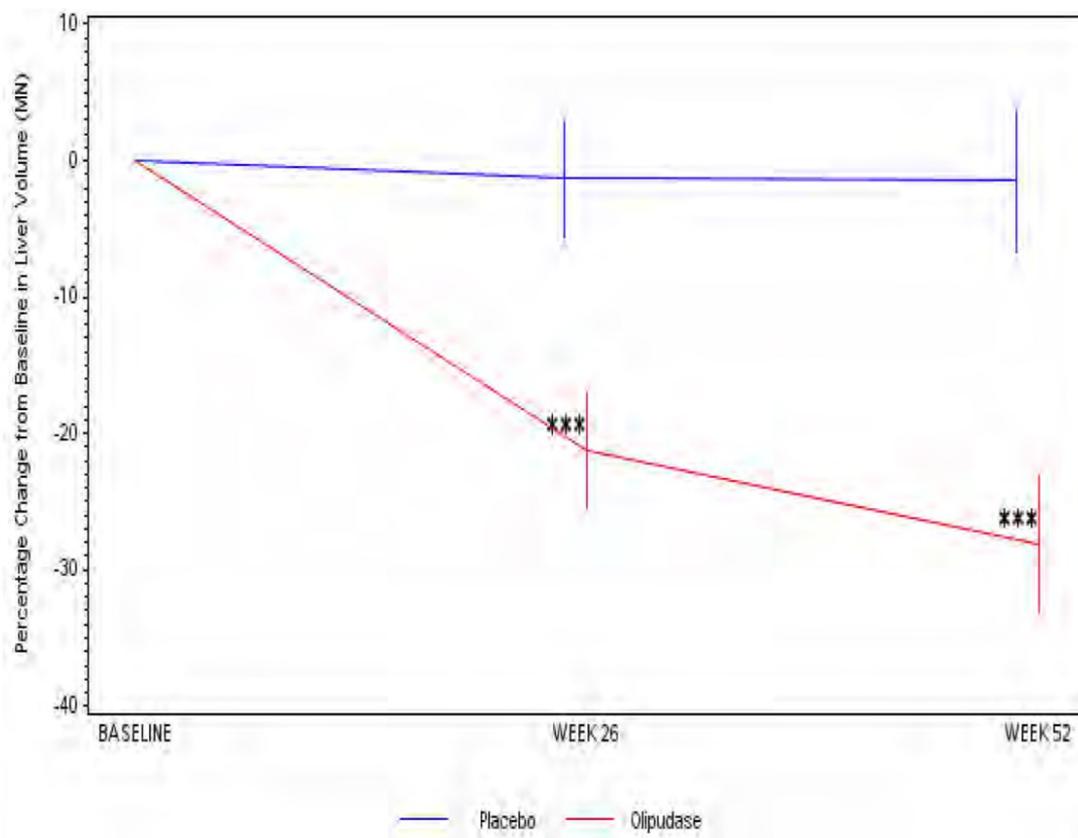
DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Ausgangswert		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	1,444 (0,3167)	1,616 (0,4959)
Woche 26		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	1,118 (0,1635)	1,611 (0,5622)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-21,280 (2,0181)	-1,299 (2,0755)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-19,981 [-25,956; -14,005]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-2,306 [-2,995; -1,616]	
Woche 52		
n (%)	17 (94,4)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	1,028 (0,1940)	1,602 (0,5427)

LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-28,064 (2,4899)	-1,468 (2,5409)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-26,596 [-33,911; -19,281]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-2,497 [-3,183; -1,810]	
<p>a: mITT-Population</p> <p>b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Lebervolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsiste sowie die Interaktion von Studienvsiste und Behandlungsgruppe.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>		

Die prozentuale Reduktion des Lebervolumens ist im Olipudase-alfa-Arm zu Woche 52 größer als im Placebo-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] nicht einschließt, kann von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–5 ist der Verlauf der Werte im Studienverlauf dargestellt. Die signifikant größere prozentuale Reduktion des Lebervolumens im Olipudase-alfa-Arm ist bereits zu Woche 26 ersichtlich.



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.

Note: * indicates nominal p-value <0.05, ** indicates nominal p-value <0.01, *** indicates nominal p-value <0.001.

Abbildung 4–5: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens von Baseline zu Woche 52

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Splenomegaly Related Score (SRS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: SRS

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Der <i>Splenomegaly Related Score</i> (SRS) fragt die Items „abdominaler Schmerz“, „abdominales Unwohlsein“, „frühes Sättigungsgefühl“, „Erscheinungsbild des Abdomens“ und „Schwierigkeiten beim Vorneüberbeugen“ ab. Die Patienten bewerteten die Items jeweils auf einer Skala von 0 („abwesend“) bis 10 („vorstellbar schlimmste“). Die Erhebung erfolgte mittels des eDiary an 7 konsekutiven Tagen vor der Baseline-Visite bzw. vor der nächsten Quartalsvisite. Aus diesen sieben Werte wurde der Mittelwert gebildet, welche dann den Messwert zum jeweiligen Zeitpunkt darstellte.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SRS zu Woche 26 und Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SRS um ≥ 18 Punkte zu Woche 52 (Responderanalyse) <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM). • Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse der fehlenden Werte für die prozentuale Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 in der mITT-Population mittels eines <i>Pattern Mixture Models</i> • Per-Protocol-Analyse der Veränderung zum Ausgangswert zu Woche 52 mittels MMRM

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für SRS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
<i>Ausgangswert</i>		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	24,552 (11,1307)	28,051 (10,5594)
<i>Woche 26</i>		
n (%)	17 (94,4)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	19,046 (11,4892)	20,927 (13,0524)
LS Mean Change (SE)	-5,949 (1,8959)	-7,733 (1,9645)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	1,783 [-3,829; 7,396]	
p-Wert ^b	0,5217	
<i>Woche 52</i>		
n (%)	16 (88,9)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	17,069 (10,9028)	16,866 (13,4198)
LS Mean Change (SE)	-7,664 (2,3481)	-9,281 (2,4165)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	1,618 [-5,302; 8,538]	

p-Wert ^b	0,6364
<p>a: mITT-Population</p> <p>b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: SRS zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SRS: <i>Splenomegaly Related Score</i>.</p>	

In beiden Studienarmen nimmt der SRS von Baseline zu Woche 52 ab. Im Vergleich zwischen den beiden Studienarmen liegt allerdings nur ein numerischer Unterschied vor, der statistisch nicht signifikant ist.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–6 ist der Verlauf der Werte im Studienverlauf dargestellt. Die Tabelle mit den dazugehörigen Werten findet sich im Studienbericht.

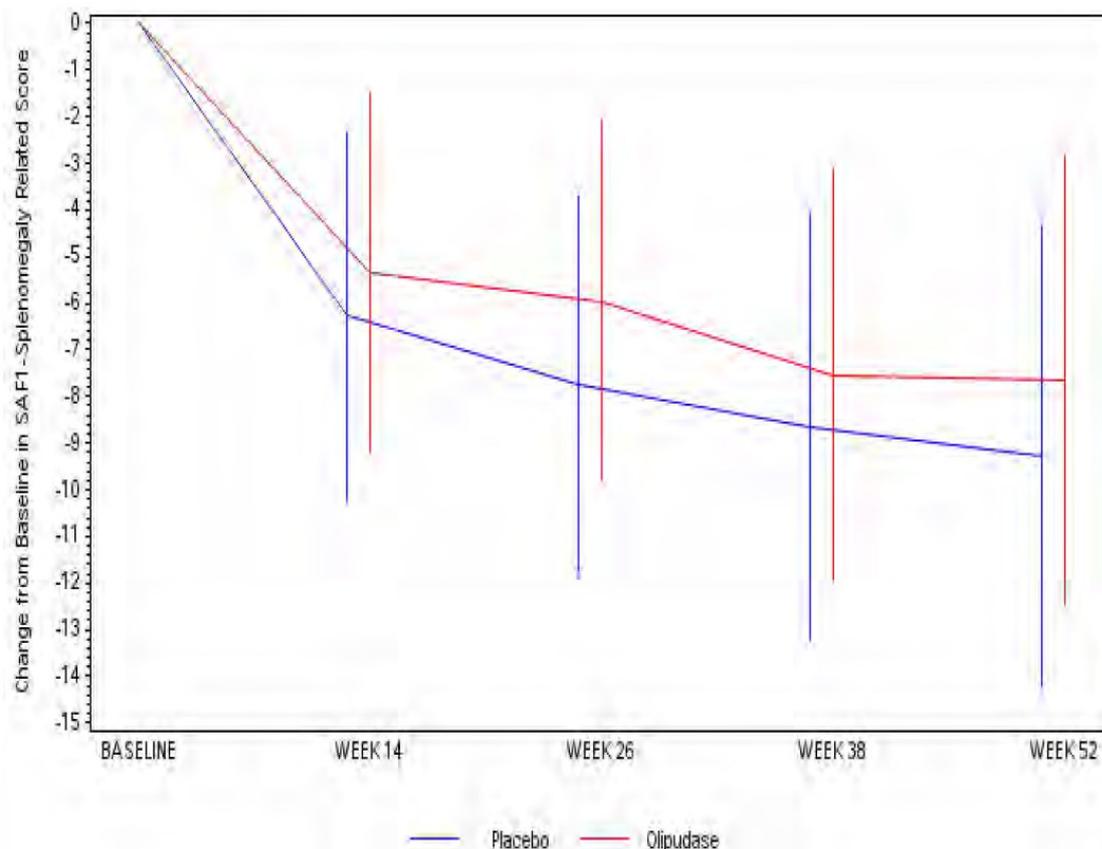


Abbildung 4–6: Veränderung des SRS von Baseline zu Woche 52

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des SRS zu Woche 52 – Sensitivitätsanalysen

	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Pattern Mixture Model		
n (%)	18 (100)	18 (100)
LS Mean Change (SE)	-8,0 (2,3)	-8,7 (2,4)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^a	0,7 [-5,9; 7,3]	
p-Wert ^a	0,8376	
MMRM (PP-Population)		
n (%)	15 (83,3)	14 (77,8)
LS Mean Change (SE)	-7,943 (2,4823)	-9,038 (2,5636)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^a	1,095 [-6,247; 8,437]	
p-Wert ^a	0,7622	
a: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: SRS zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; PP: <i>Per Protocol</i> ; SRS: <i>Splenomegaly Related Score</i> .		

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. In keiner der Analysen zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Reduktion des SRS zwischen dem Olipudase-alfa- und dem Placebo-Arm.

4.3.1.3.1.5.1 Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SRS um ≥ 18 Punkte zu Woche 52Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SRS um ≥ 18 Punkte zu Woche 52

DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
n (%) ^b	3 (16,7)	3 (17,6)
OR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	1,0 [0,2; 6,2] 0,972	
a: mITT-Population b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. Der prozentuale Anteil wurde auf Basis der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert berechnet. c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit SRS zu Baseline und Behandlungsgruppe als Kovariate. KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; SRS: <i>Splenomegaly Related Score</i> .		

In beiden Studienarmen erreichen jeweils 3 Patienten zu Woche 52 eine Reduktion des SRS um 18 Punkte. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied in den Responderaten zwischen dem Olipudase-alfa- und dem Placebo-Arm vor. Das *Odds Ratio* für eine Reduktion um mindestens 18 Punkte beträgt 1,0 [0,2; 6,2].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: *Brief Fatigue Inventory* (BFI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: BFI

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Das <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) besteht aus 9 Items, welche auf einer Skala von 0 – 9 bewertet werden. In 3 Items bewerteten die Patienten den höchsten Grad ihrer Fatigue in den letzten 24 Stunden, den üblichen Grad ihrer Fatigue in den letzten 24 Stunden, sowie den Grad ihrer Fatigue zum aktuellen Zeitpunkt. Diese 3 Items bilden die Domäne „Schwere der Fatigue“ (<i>Fatigue Severity Scale Score</i>). In 6 weiteren Items wird der Einfluss der Fatigue auf verschiedene Aspekte („generelle Aktivitäten“, „Stimmung“, „Gehfähigkeit“, „Arbeit“, „Beziehungen zu anderen Personen“ und „Freude am Leben“) im Leben der Patienten in den letzten 24 Stunden abgefragt. Aus diesen 6 Items wird die Domäne „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ (<i>Fatigue Interference Scale Score</i>) gebildet. Der vollständige Fragebogen wurde zu Baseline und dann alle 6 Monate ausgefüllt.</p> <p>Das Item 3 des BFI wurde zusätzlich zum vollständigen Fragebogen als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Das Item fragt den höchsten Grad der Fatigue in den letzten 24 Stunden ab. Die Abfrage wurde mittels eDiary an 7 konsekutiven Tagen vor der Baseline-Visite und den Quartalsvisiten durchgeführt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des BFI – Item 3 zu Woche 26 und Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BFI – Item 3 um $\geq 2,5$ Punkte zu Woche 52 (Responderanalyse)

<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung auf den Summenskalen „Schwere der Fatigue“ und „Beeinträchtigung durch die Fatigue zu Woche 26 und Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM). • Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.
--

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BFI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 BFI – Item 3

Tabelle 4-41: Ergebnisse für BFI – Item 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a

<i>Ausgangswert</i>		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	6,404 (2,5656)	6,989 (2,4305)
<i>Woche 26</i>		
n (%)	17 (94,4)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	5,358 (2,2985)	6,262 (3,0128)
LS Mean Change (SE)	-1,065 (0,3814)	-1,056 (0,3942)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,009 [-1,138; 1,119]	
p-Wert ^b	0,9866	
<i>Woche 52</i>		
n (%)	16 (88,9)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	4,809 (1,8407)	5,015 (3,5035)
LS Mean Change (SE)	-1,862 (0,5129)	-1,806 (0,5272)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,056 [-1,566; 1,454]	
p-Wert ^b	0,9400	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: BFI - Item 3 zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.		
BFI: <i>Brief Fatigue Inventory</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

In beiden Studienarmen zeigt sich eine Reduktion des BFI – Item 3. Im Vergleich zwischen den beiden Studienarmen liegt allerdings nur ein numerischer Unterschied vor, der statistisch nicht signifikant ist.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–7 ist der Verlauf der Werte im Studienverlauf dargestellt. Die Tabelle mit den dazugehörigen Werten findet sich im Studienbericht.

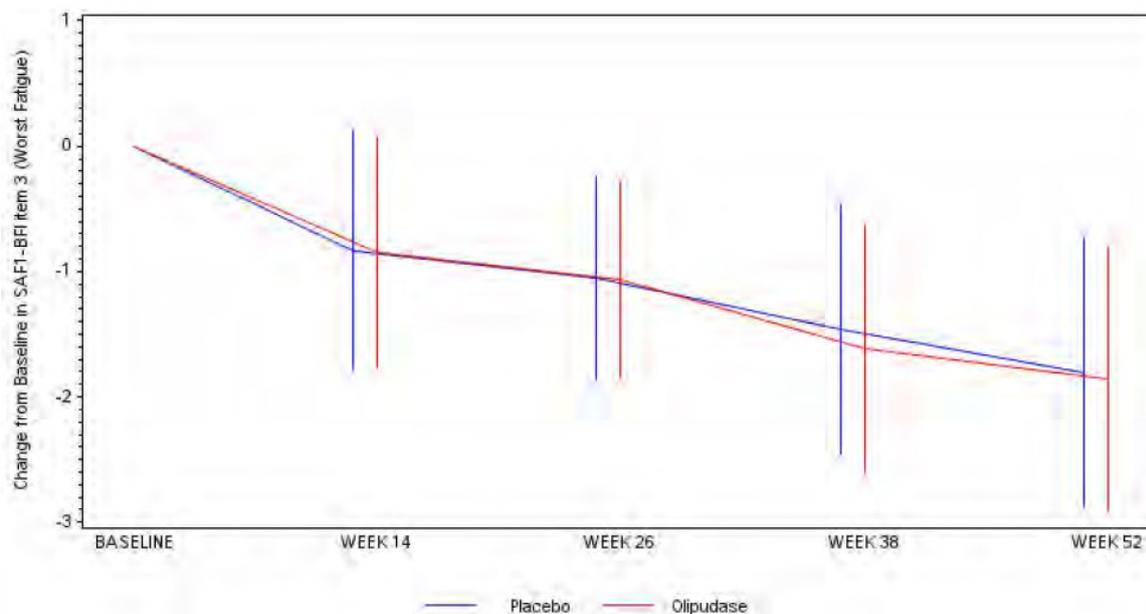


Abbildung 4-7: Veränderung des BFI – Item 3 von Baseline zu Woche 52

4.3.1.3.1.6.2 Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BFI – Item 3 um $\geq 2,5$ Punkte zu Woche 52

Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BFI – Item 3 um $\geq 2,5$ Punkte zu Woche 52

DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
n (%) ^b	5 (27,8)	5 (29,4)
OR [95 %-KI] ^c p-Wert ^c	1,0 [0,2; 4,3] 0,977	
<p>a: mITT-Population</p> <p>b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. Der prozentuale Anteil wurde auf Basis der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit BFI – Item 3 zu Baseline und Behandlungsgruppe als Kovariate.</p> <p>BFI: <i>Brief Fatigue Inventory</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>.</p>		

In beiden Studienarmen erreichen jeweils 5 Patienten zu Woche 52 eine Reduktion des BFI – Item 3 um mindestens 2,5 Punkte und erfüllen damit das Responsekriterium. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen liegt nicht vor. Das *Odds Ratio* für eine Reduktion um mindestens 2,5 Punkte liegt bei 1,0 [0,2; 4,3].

4.3.1.3.1.6.3 BFI – Summenskalen „Schwere der Fatigue“ und „Beeinträchtigung durch die Fatigue“

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die BFI-Summenskalen „Schwere der Fatigue“ und „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
Schwere der Fatigue		
Ausgangswert		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	4,556 (2,5270)	4,019 (2,8445)
Woche 26		
n (%)	17 (94,4)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	3,441 (2,7907)	2,289 (2,6022)
LS Mean Change (SE)	-1,058 (0,5928)	-2,070 (0,6266)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	1,012 [-0,748; 2,773]	
p-Wert ^b	0,2501	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	2,750 (2,0383)	2,333 (2,7418)
LS Mean Change (SE)	-1,744 (0,5070)	-2,003 (0,5220)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,259 [-1,226; 1,745]	
p-Wert ^b	0,7242	
Beeinträchtigung durch die Fatigue		
Ausgangswert		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	5,648 (2,2095)	5,167 (3,3261)
Woche 26		
n (%)	17 (94,4)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	5,059 (2,1545)	4,067 (3,1853)
LS Mean Change (SE)	-0,572 (0,5626)	-1,515 (0,5925)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,943 [-0,727; 2,613]	
p-Wert ^b	0,2583	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	4,445 (2,3404)	4,353 (3,5522)
LS Mean Change (SE)	-1,179 (0,6793)	-1,132 (0,6992)

Differenz LS <i>Mean Change</i> [95 %-KI]	-0,047 [-2,035; 1,941]
p-Wert ^b	0,9619
a: mITT-Population	
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Werte auf der BFI-Summenskala „Schwere der Fatigue“ und der BFI-Summenskala „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.	
BFI: <i>Brief Fatigue Inventory</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.	

In beiden Studienarmen zeigt sich zu Woche 52 eine Reduktion der Beeinträchtigung durch die Fatigue. Im Vergleich zwischen den Studienarmen zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Schwere der Fatigue nimmt zu Woche 52 in beiden Studienarmen kaum ab. Zwischen den Studienarmen liegt auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: *Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) – RCT*

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: BPI-SF

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	Bei dem <i>Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)</i> handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen mit insgesamt 15 Items, der den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. Anhand der 4 Items „Schlimmster Schmerz“, „Durchschnittlicher Schmerz“, „Geringster Schmerz“ und „Derzeitiger Schmerz“ (BPI-SF Items 3 – 6) wird die Schmerzintensität (<i>Pain Severity Scale Score</i>) ermittelt. Die Bewertung erfolgt auf einer 11-Punkte-Skala von 0 = „kein Schmerz“ bis 10 = „schlimmster vorstellbarer Schmerz“. In sieben

weiteren Items wird die Beeinträchtigung durch den Schmerz (*Pain Interference Scale Score*) adressiert (BSI-SF Items 9A – 9G). Die Bewertung erfolgt ebenfalls auf einer 11-Punkte Skala, welche von 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = stärkste Beeinträchtigung reicht. Die Patienten bewerten in diesen Items wie stark der Schmerz die Ausführung von Alltagsaktivitäten (A: generelle Aktivitäten, B: Stimmung, C: Gehfähigkeit, D: Arbeit, E: Beziehungen zu anderen, F: Schlaf und G: Freude am Leben) beeinträchtigt. Der vollständige Fragebogen wurde zu Baseline und dann alle 6 Monate ausgefüllt.

Das Item 3 des BPI-SF („Schlimmster Schmerz“) wurde zusätzlich zum vollständigen Fragebogen als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Die Abfrage wurde mittels eDiary an 7 konsekutiven Tagen vor der Baseline-Visite und den Quartalsvisiten durchgeführt.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des BPI-SF – Item 3 zu Woche 26 und Woche 52
- Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BPI-SF – Item 3 um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 (Responderanalyse)
- Veränderung auf den Summenskalen „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ zu Woche 26 und Woche 52

Umgang mit fehlenden Werten

- Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM).
- Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen.

Sensitivitätsanalysen

- Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BPI-SF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.7.1 BPI-SF – Item 3

Tabelle 4-46: Ergebnisse für BPI-SF – Item 3 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Ausgangswert		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	4,672 (2,5697)	5,936 (2,6801)
Woche 26		
n (%)	17 (94,4)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	3,699 (2,7881)	3,599 (3,4109)
LS Mean Change (SE)	-1,148 (0,5314)	-2,476 (0,5530)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	1,328 [-0,252; 2,908]	
p-Wert ^b	0,0965	
Woche 52		
n (%)	16 (88,9)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	3,401 (2,4911)	3,285 (3,6681)
LS Mean Change (SE)	-1,404 (0,5742)	-2,293 (0,5899)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,889 [-0,804; 2,583]	
p-Wert ^b	0,2929	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: BPI-SF - Item 3 zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.		
BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

In beiden Studienarmen zeigt sich eine Reduktion des BPI-SF – Item 3 zu Woche 52. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–8 ist der Verlauf der Werte im Studienverlauf dargestellt. Die Tabelle mit den dazugehörigen Werten findet sich im Studienbericht.

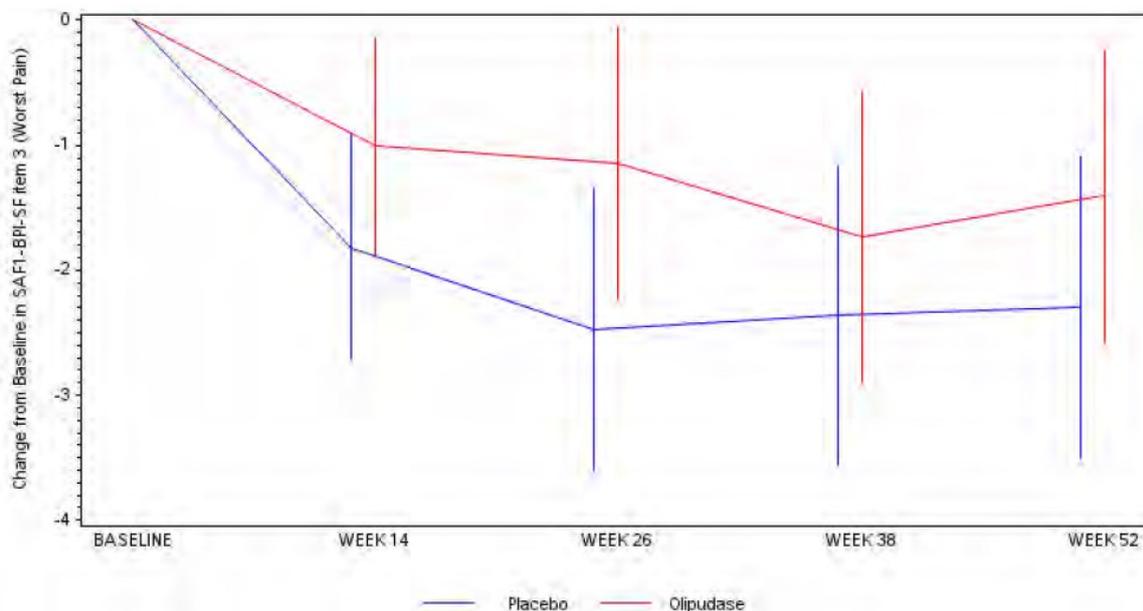


Abbildung 4–8: Veränderung des BPI-SF – Item 3 von Baseline zu Woche 52

4.3.1.3.1.7.2 Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BPI-SF – Item 3 um ≥ 4 Punkte zu Woche 52

Tabelle 4-47: Anteil der Patienten mit einer Reduktion des BPI-SF – Item 3 um ≥ 4 Punkte zu Woche 52

DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
n (%) ^b	1 (5,6)	5 (29,4)
OR [95 %-KI] p-Wert ^c	0,1 [0,0; 1,5] 0,102	
a: mITT-Population		
b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. Der prozentuale Anteil wurde auf Basis der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert berechnet.		
c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit BPI-SF– Item 3 zu Baseline und Behandlungsgruppe als Kovariate.		
BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> ; KI: Konfidenzintervall, OR: <i>Odds Ratio</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> .		

Es erreichen im Olipudase-alfa-Arm 1 Patient und im Placebo-Arm 5 Patienten eine Reduktion um mindestens 4 Punkte und erfüllen damit das Responsekriterium. Das *Odds Ratio* für eine Reduktion um mindestens 4 Punkte beträgt 0,1 [0,0; 1,5] und zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit

einer Reduktion um mindestens 4 Punkte im Olipudase-alfa-Arm numerisch geringer ist als im Placebo-Arm. Dies ist allerdings statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.1.7.3 BPI-SF – Summenskalen “Schmerzintensität” und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“

Tabelle 4-48: Ergebnisse für BPI-SF - Summenskalen “Schmerzintensität” und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
<i>Beeinträchtigung durch den Schmerz</i>		
<i>Ausgangswert</i>		
n (%)	15 (83,3)	12 (66,7)
Mittelwert (SD)	4,524 (2,4344)	4,571 (2,2514)
<i>Woche 26</i>		
n (%)	11 (61,1)	9 (50)
Mittelwert (SD)	3,231 (2,4925)	2,597 (2,3061)
LS Mean Change (SE)	-0,958 (0,5744)	-1,808 (0,6326)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,850 [-0,950; 2,650]	
p-Wert ^b	0,3342	
<i>Woche 52^c</i>		
n (%)	11 (61,1)	8 (44,4)
Mittelwert (SD)	1,879 (1,6035)	2,943 (2,7849)
LS Mean Change (SE)	-2,582 (0,5899)	-1,168 (0,6735)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-1,414 [-3,296; 0,469]	
p-Wert ^b	0,1323	
<i>Schmerzintensität</i>		
<i>Ausgangswert</i>		
n (%)	15 (83,3)	12 (66,7)
Mittelwert (SD)	4,433 (1,8138)	5,021 (2,0545)
<i>Woche 26</i>		
n (%)	11 (61,1)	9 (50)
Mittelwert (SD)	3,563 (2,1136)	2,909 (2,1831)
LS Mean Change (SE)	-1,058 (0,6197)	-1,757 (0,6813)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,699 [-1,265; 2,663]	
p-Wert ^b	0,4599	
<i>Woche 52^c</i>		
n (%)	12 (66,7)	8 (44,4)

Mittelwert (SD)	2,679 (2,2838)	3,550 (2,8008)
LS Mean Change (SE)	-1,631 (0,7129)	-1,385 (0,8249)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,246 [-2,525; 2,033]	
p-Wert ^b	0,8241	
<p>a: mITT-Population</p> <p>b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Werte auf der BPI-SF Summenskala „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ und der BFI-SF Summenskala „Schmerzintensität“ zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.</p> <p>BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>		

In beiden Studienarmen zeigt sich eine Reduktion auf der Summenskala „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ zu Woche 52. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist allerdings nicht statistisch signifikant. Für die Summenskala „Schmerzintensität“ zeigt sich zu Woche 52 ebenfalls eine Reduktion in beiden Studienarmen. Zwischen den Studienarmen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: FACIT-Dyspnea-Fragebogen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: FACIT-Dyspnea-Fragebogen

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

DFI12712 (ASCEND) Der FACIT-Dyspnea-Fragebogen besteht aus 20 Items, von denen die Items 1 – 10 die Schwere der Dyspnoe (*Symptom Scale Score*) abfragen, während die Items 11 – 20 die funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe (*Functional Limitation Score*) bewerten. Der FACIT-Dyspnea-Fragebogen wurde mittels eDiary erhoben. Die Abfrage geschah entweder einen Tag vor oder am Tag der Baseline-Visite sowie zu den Quartalvisiten. Für beide Domänen („Schwere der Dyspnoe“, „funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“) wurden separate Scores berechnet. Für die Auswertung als sekundärer Endpunkt wurde nur die Auswertung der Items 1 – 10 („Schwere der Dyspnoe“, *Symptom Scale Score*) herangezogen.

Darstellung im Dossier

- Veränderung auf der Skala „Schwere der Dyspnoe“ zu Woche 26 und Woche 52
 - Anteil der Patienten mit einer Reduktion auf der Skala „Schwere der Dyspnoe“ um ≥ 7 Punkte zu Woche 52 (Responderanalyse)

Umgang mit fehlenden Werten

- Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM).
- Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen.

Sensitivitätsanalysen

- Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
Ausgangswert		
n (%)	17 (94,4)	14 (77,8)
Mittelwert (SD)	48,959 (9,1209)	49,714 (9,2236)
Woche 26		
n (%)	16 (88,9)	9 (50)
Mittelwert (SD)	46,431 (8,7012)	48,150 (10,1180)
LS Mean Change (SE)	-2,710 (1,5955)	-5,711 (1,9577)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	3,001 [-2,213; 8,215]	
p-Wert ^b	0,2466	
Woche 52		
n (%)	14 (77,8)	11 (61,1)
Mittelwert (SD)	44,021 (9,0715)	42,293 (10,5053)
LS Mean Change (SE)	-5,862 (1,6918)	-6,769 (1,9132)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,907 [-4,349; 6,162]	
p-Wert ^b	0,7255	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Wert auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.		
KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

In beiden Studienarmen ist eine Reduktion auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ zu Woche 52 zu beobachten. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–9 ist der Verlauf der Werte im Studienverlauf dargestellt. Die Tabelle mit den dazugehörigen Werten findet sich im Studienbericht.

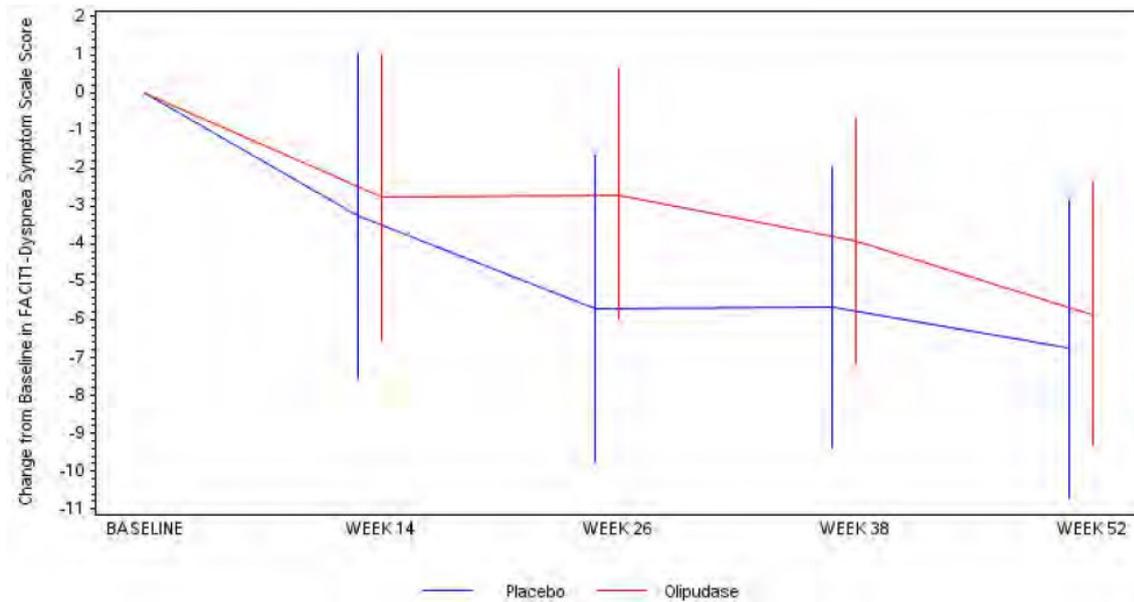


Abbildung 4–9: Veränderung auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ von Baseline zu Woche 52

4.3.1.3.1.8.1 Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Reduktion auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ um ≥ 7 Punkte zu Woche 52

Tabelle 4-52: Anteil der Patienten mit einer Reduktion auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ um ≥ 7 Punkte zu Woche 52

DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
n (%) ^b	7 (41,2)	4 (28,6)
OR [95 %-KI] p-Wert ^c	1,8 [0,4; 8,5] 0,440	
<p>a: mITT-Population</p> <p>b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. Der prozentuale Anteil wurde auf Basis der Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Schwere der Dyspnoe zu Baseline und Behandlungsgruppe als Kovariate.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, OR: <i>Odds Ratio</i>; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>.</p>		

Im Olipudase-alfa-Arm erreichen mehr Patienten eine Reduktion auf der FACIT-Skala „Schwere der Dyspnoe“ um mindestens 7 Punkte als im Placebo-Arm. Es liegt allerdings keine statistische Signifikanz vor. Das *Odds Ratio* für eine Reduktion um mindestens 7 Punkte liegt bei 1,8 [0,4; 8,5].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: *Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)* – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: PGIS

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Beim <i>Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)</i> handelt es sich um ein Instrument mit vier Fragen, mit denen die aktuelle Schwere der Krankheitssymptome vom Patienten auf einer 5-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = gering, 2 = moderat, 3 = schwer, 4 = sehr schwer) bewertet wird. Ein Wert von 3 wird als mittlerer Schweregrad und alles darüber als höherer Schweregrad eingeordnet. In der ASCEND-Studie wurden im Rahmen des PGIS die Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ in der vergangenen Woche abgefragt. Der PGIS wurde zur Baseline-Visite und zu den Quartalsvisiten erhoben.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PGI – Abdominale Probleme zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung des PGI – Körperschmerz zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung des PGI – Fatigue zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung des PGI – Atemnot zu Woche 26 und Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)</i>. • Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den PGIS– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
PGI – Abdominale Probleme		
<i>Ausgangswert</i>		
n (%)	12 (66,7)	14 (77,8)
Mittelwert (SD)	1,917 (1,2401)	1,929 (1,1411)
Woche 26		
n (%)	11 (61,1)	11 (61,1)
Mittelwert (SD)	1,231 (0,9268)	1,636 (1,1201)
LS Mean Change (SE)	-0,743 (0,2463)	-0,562 (0,2450)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,182 [-0,917; 0,554]	
p-Wert ^b	0,6080	
Woche 52		
n (%)	12 (66,7)	13 (72,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittelwert (SD)	1,167 (0,7071)	1,533 (1,1255)
LS Mean Change (SE)	-0,754 (0,2427)	-0,505 (0,2326)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,249 [-0,946; 0,447]	
p-Wert ^b	0,4655	
PGI – Körperschmerz		
Ausgangswert		
n (%)	12 (66,7)	14 (77,8)
Mittelwert (SD)	1,500 (1,0871)	1,643 (1,2157)
Woche 26		
n (%)	11 (61,1)	11 (61,1)
Mittelwert (SD)	1,308 (1,1094)	1,091 (0,8312)
LS Mean Change (SE)	-0,385 (0,2828)	-0,679 (0,2752)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,294 [-0,531; 1,119]	
p-Wert ^b	0,4653	
Woche 52		
n (%)	12 (66,7)	13 (72,2)
Mittelwert (SD)	0,889 (0,9634)	1,133 (1,1872)
LS Mean Change (SE)	-0,868 (0,3174)	-0,420 (0,3038)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,447 [-1,357; 0,462]	
p-Wert ^b	0,3189	
PGI – Fatigue		
Ausgangswert		
n (%)	12 (66,7)	14 (77,8)
Mittelwert (SD)	2,250 (0,9653)	2,286 (1,2044)
Woche 26		
n (%)	11 (61,1)	11 (61,1)
Mittelwert (SD)	1,846 (0,8987)	2,000 (0,8944)
LS Mean Change (SE)	-0,477 (0,2125)	-0,537 (0,2064)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,060 [-0,561; 0,681]	
p-Wert ^b	0,8424	
Woche 52		
n (%)	12 (66,7)	13 (72,2)
Mittelwert (SD)	1,556 (0,8556)	1,667 (1,2344)
LS Mean Change (SE)	-0,875 (0,2449)	-0,915 (0,2345)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,040 [-0,666; 0,746]	
p-Wert ^b	0,9070	
PGI – Atemnot		

Ausgangswert		
n (%)	12 (66,7)	14 (77,8)
Mittelwert (SD)	1,750 (0,9653)	1,143 (1,0271)
Woche 26		
n (%)	11 (61,1)	11 (61,1)
Mittelwert (SD)	1,385 (1,0439)	1,091 (1,0445)
LS Mean Change (SE)	0,011 (0,2757)	-0,306 (0,2665)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,316 [-0,493; 1,126]	
p-Wert ^b	0,4250	
Woche 52		
n (%)	12 (66,7)	13 (72,2)
Mittelwert (SD)	1,056 (0,8726)	0,867 (0,9155)
LS Mean Change (SE)	-0,622 (0,2444)	-0,560 (0,2332)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,062 [-0,777; 0,653]	
p-Wert ^b	0,8596	
a: mITT-Population b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: PGIS-Scores zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; PGIS: <i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

In beiden Studienarmen zeigen sich Verbesserungen der Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ zu Woche 52. Es liegt allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.10 Morbidität: Patient Global Impression of Change (PGIC) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: PGIC

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Der Patient Global Impression of Change (PGIC) wird eingesetzt, um die Veränderung des klinischen Gesamtzustandes im Vergleich zu Behandlungsbeginn von den Patienten bewerten zu lassen. Der PGIC enthält fünf Fragen welche jeweils auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei ein Wert von 4 keine Veränderung bedeutet. Werte kleiner als 4 sind als Verbesserung, Werte über 4 sind als Verschlechterung zu bewerten. In der ASCEND-Studie wurden die Patienten jeweils zu den Quartalsvisiten aufgefordert die Veränderung der Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“, „Atemnot“ und „Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen“ seit Behandlungsbeginn zu bewerten. Die Scores von 1 bis 7 wurden in die folgenden Werte konvertiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 (sehr große Verbesserung) = 3 ○ 2 (große Verbesserung) = 2 ○ 3 (geringe Verbesserung) = 1 ○ 4 (keine Änderung) = 0 ○ 5 (geringe Verschlechterung) = -1 ○ 6 (große Verschlechterung) = -2 ○ 7 (sehr große Verschlechterung) = -3 <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PGI – Abdominale Probleme (Veränderung) zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung des PGI – Körperschmerz (Veränderung) zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung des PGI – Fatigue (Veränderung) zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung des PGI – Atemnot (Veränderung) zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung des PGI – Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen (Veränderung) zu Woche 26 und Woche 52 • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einem Wert von 1, 2 oder 3 in den fünf Skalen. Die Anzahl der Responder wird pro Skala dargestellt. <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM). • Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den PGIC– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
PGI – Abdominale Probleme (Veränderung)^b		
Woche 26		
n (%)	13 (72,2)	11 (61,1)
LS Mean Change (SE)	0,522 (0,3215)	0,754 (0,3409)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,232 [-1,194; 0,730]	
p-Wert ^c	0,6244	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	16 (88,9)
LS Mean Change (SE)	1,275 (0,2983)	0,543 (0,3170)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,731 [-0,156; 1,619]	
p-Wert ^c	0,1029	
PGI – Körperschmerz (Veränderung)^b		
Woche 26		
n (%)	13 (72,2)	11 (61,1)

LS Mean Change (SE)	0,693 (0,3156)	0,870 (0,3372)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-0,177 [-1,125; 0,771]	
p-Wert ^c	0,7045	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	16 (88,9)
LS Mean Change (SE)	1,053 (0,2994)	0,612 (0,3179)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,441 [-0,449; 1,331]	
p-Wert ^c	0,3201	
PGI – Fatigue (Veränderung)^b		
Woche 26		
n (%)	13 (72,2)	11 (61,1)
LS Mean Change (SE)	0,771 (0,2181)	0,133 (0,2336)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,638 [-0,021; 1,297]	
p-Wert ^c	0,0573	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	16 (88,9)
LS Mean Change (SE)	1,111 (0,2895)	0,437 (0,3073)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,674 [-0,186; 1,534]	
p-Wert ^c	0,1200	
PGI – Atemnot (Veränderung)^b		
Woche 26		
n (%)	13 (72,2)	10 (55,6)
LS Mean Change (SE)	0,920 (0,3111)	0,634 (0,3447)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,286 [-0,671; 1,243]	
p-Wert ^c	0,5439	
Woche 52		
n (%)	17 (94,4)	16 (88,9)
LS Mean Change (SE)	1,112 (0,2711)	0,299 (0,2853)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,813 [0,010; 1,617]	
p-Wert ^c	0,0475	
PGI – Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen (Veränderung)^b		
Woche 26		
n (%)	13 (72,2)	10 (55,6)
LS Mean Change (SE)	0,499 (0,1538)	0,167 (0,1745)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,332 [-0,151; 0,815]	
p-Wert ^c	0,1679	
Woche 52		

n (%)	17 (94,4)	16 (88,9)
LS Mean Change (SE)	1,348 (0,2815)	0,564 (0,2945)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	0,784 [-0,047; 1,615]	
p-Wert ^c	0,0635	
<p>a: mITT-Population</p> <p>b: Der PGIC wurde zu Baseline nicht erhoben.</p> <p>c: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>		

Zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa bezüglich des Symptoms „Atemnot“. Für die Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen“ liegt zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

4.3.1.3.1.10.1 Responderanalyse: Anteil der Responder zu Woche 52

Tabelle 4-59: Anteil der Responder zu Woche 52

DFI12712 (ASCEND)	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
PGI – Abdominale Probleme (Veränderung)		
n (%) ^b	11 (61,1)	6 (33,3)
OR [95 %-KI] p-Wert ^c	3,1 [0,8; 12,3] 0,100	
PGI – Körperschmerz (Veränderung)		
n (%) ^b	9 (50)	6 (33,3)
OR [95 %-KI] p-Wert ^c	2,0 [0,5; 7,7] 0,313	
PGI – Fatigue (Veränderung)		
n (%) ^b	10 (55,6)	7 (38,9)
OR [95 %-KI] p-Wert ^c	2,0 [0,5; 7,4] 0,319	
PGI – Atemnot (Veränderung)		
n (%) ^b	11 (61,1)	5 (27,8)
OR [95 %-KI] p-Wert ^c	4,1 [1,0; 16,6] 0,049	
PGI – Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen (Veränderung)		
n (%) ^b	12 (66,7)	6 (33,3)

OR [95 %-KI] p-Wert ^c	4,0 [1,0; 16,0] 0,050
<p>a: mITT-Population</p> <p>b: Patienten wurden als Responder gewertet, wenn ihr Wert für das jeweilige Item des PGIC 3, 2 oder 1 betrug, Patienten mit Werten von 0, -1, -2 oder -3 wurden als Non-Responder gewertet. Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe als Kovariate.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>.</p>	

Für die Symptome „Atemnot“ und „Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen“ können im Olipudase-alfa-Arm signifikant mehr Patienten als Responder gewertet werden. Das *Odds Ratio* gibt an, dass die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung dieser beiden Symptome im Olipudase-alfa-Arm um das 4-Fache erhöht ist. Für die übrigen Symptome („abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“) können ebenfalls mehr Patienten im Olipudase-alfa-Arm als Responder gewertet werden, der Unterschied zum Placebo-Arm ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.11 Morbidität: EuroQol 5 Dimension, 5 Level – Visuelle Analogskala (EQ-5D-5L – VAS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: EQ-5D-5L – VAS

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Der <i>EuroQol 5 dimension, 5 level</i> (EQ-5D-5L) ist ein generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands, welches für gesundheitsökonomische Evaluationen verwendet wird. Das Instrument besteht aus den 5 Dimensionen „Mobilität“, „Selbstfürsorge“, „normale Aktivitäten“, „Schmerz / Unwohlsein“ und „Ängste / Depressionen“. Des Weiteren enthält der EQ-5D-5L eine visuelle Analogskala (VAS), auf welcher der Patient seinen aktuellen Gesundheitszustand (d. h. am Tag der Erhebung) bewertet. Die VAS reicht von 0 („denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bis 100 („denkbar bester Gesundheitszustand“). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der VAS dargestellt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung auf der VAS zu Woche 26 und Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM). • Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L – VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L – VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für EQ-5D-5L – VAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
Ausgangswert		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	52,111 (16,9840)	63,889 (20,6907)
Woche 26		
n (%)	18 (100)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	70,000 (12,4853)	73,333 (18,4842)
LS Mean Change (SE)	12,065 (3,8341)	15,648 (4,1152)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-3,583 [-15,383; 8,217]	
p-Wert ^b	0,5402	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	65,944 (17,5616)	74,353 (16,4619)
LS Mean Change (SE)	8,010 (4,2221)	15,495 (4,3394)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI]	-7,485 [-20,088; 5,117]	
p-Wert ^b	0,2353	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: VAS-Score zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.		
KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.		

Zu Woche 52 zeigen sich in beiden Studienarmen Verbesserungen auf der VAS. Im Vergleich zwischen den Studienarmen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: *Short Form-36 Health Survey (SF-36)*

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: *Short Form-36 Health Survey (SF-36)*

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Der <i>Short Form-36 Health Survey (SF36)</i> ist ein aus 36 Fragen bestehender, validierter und multidimensionaler generischer Lebensqualitätsfragebogen. Die 36 Fragen bilden die 8 Domänen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Emotionale Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Die Domänen werden zu zwei Summenskalen zusammengefasst. Die <i>Physical Component Summary (PCS)</i>, körperliche Summenskala) bildet die physischen Aspekte ab, während die <i>Mental Component Summary (MCS)</i>, psychische Summenskala) die psychischen Aspekte darstellt. Der SF-36 wurde zu Baseline und jeweils zu den Quartalsvisiten abgefragt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der psychischen Summenskala zu Woche 26 und Woche 52 • Veränderung der körperliche Summenskala zu Woche 26 und Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines <i>Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)</i>. • Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen. <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen waren für diesen Endpunkt nicht geplant.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI12712 (ASCEND)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für SF-36 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
SF36 – Psychische Summenskala (MCS)		
<i>Ausgangswert</i>		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	43,782 (9,7113)	45,316 (10,2063)
Woche 26		
n (%)	18 (100)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	46,503 (10,6467)	46,823 (11,7917)
LS Mean Change (SE)	2,806 (2,0281)	1,965 (2,1219)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	0,840 [-5,169; 6,850]	
p-Wert ^b	0,7774	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	44,002 (10,9250)	45,754 (12,1751)
LS Mean Change (SE)	0,305 (2,5324)	0,215 (2,6072)

Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	0,090 [-7,350; 7,530]	
p-Wert ^b	0,9804	
SF36 – Körperliche Summenskala (PCS)		
Ausgangswert		
n (%)	18 (100)	18 (100)
Mittelwert (SD)	37,623 (6,9720)	40,019 (10,7060)
Woche 26		
n (%)	18 (100)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	42,271 (7,9262)	48,242 (8,9353)
LS Mean Change (SE)	4,178 (1,7925)	10,096 (1,8889)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-5,918 [-11,259; -0,577]	
p-Wert ^b	0,0311	
Woche 52		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
Mittelwert (SD)	46,865 (8,4370)	47,824 (8,9639)
LS Mean Change (SE)	8,772 (1,8380)	8,754 (1,8907)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	0,019 [-5,379; 5,416]	
p-Wert ^b	0,9945	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: SF-36 Summenskalen zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.		
KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; MCS: <i>Mental Component Summary</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; PCS: <i>Physical Component Summary</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

In beiden Studienarmen zeigen sich zu Woche 52 Veränderungen bezüglich der psychischen Summenskala. Zwischen den beiden Studienarmen liegt allerdings kein signifikanter Unterschied vor. Auf der körperlichen Summenskala zeigt sich zu Woche 52 in beiden Studienarmen eine Verbesserung. Allerdings liegt zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DFI12712 (ASCEND)	<p>Als unerwünschte Ereignisse (UE) werden unerwünschte medizinischen Ereignisse bezeichnet, welche nach Verabreichung eines Arzneimittels bei einem Patienten auftreten. Dabei muss nicht unbedingt ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten des UE und der Behandlung bestehen. UE schließen anormale Laborbefunde mit ein.</p> <p>Die UE stellen den Endpunkt Sicherheit dar und die Erhebung dieses Endpunktes dient der Erfassung des Sicherheitsprofils des untersuchten Arzneimittels. Es wurden alle UE vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erfasst. Als schwerwiegende UE (SUE) waren Ereignisse definiert, welche eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignis führte zum Tod • Ereignis war lebensbedrohlich • Ereignis führte zur Hospitalisierung oder verlängerte eine bestehende Hospitalisierung • Ereignis endete mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung • Ereignis stellte einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie dar • Ereignis wird als medizinisch wichtig deklariert (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern) <p>Im Studienprotokoll werden des Weiteren UE von besonderem Interesse (UESI) definiert, welche ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Zur Klassifikation der UE wurde das <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) in der Version 23.1 herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle • Gesamtrate der UE (auch nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 10 % in einem Studienarm)* • SUE (auch nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm) • UE nach Schweregrad (auch nach SOC/PT für schwere Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm⁵) • Studienabbrüche aufgrund von UE • UESI
<p>*Die Zusatzregel, dass UE darzustellen sind, die bei mindestens 10 Patienten und 1 % in einem Studienarm auftreten, ist aufgrund der geringen Zahl an Patienten durch die 10%-Regel bereits abgedeckt.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Studienpersonal war während der PAP verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.13.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

Tabelle 4-68: Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Todesfälle		
n (%)	In der Studie DFI12712 (ASCEND) traten keine Todesfälle auf.	
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b		
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b		
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c		
UE		
n (%)	18 (100)	18 (100)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	NB [NB; NB]; NB	

RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	NB [NB; NB]; NB	
Schwere UE		
n (%)	1 (5,6)	6 (33,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-27,78 [-52,88; -2,67]; 0,031	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,17 [0,02; 1,34]; 0,090	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,16 [0,02; 1,18]; 0,073	
Schwerwiegende UE		
n (%)	3 (16,7)	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-5,56 [-32,30; 21,19]; 0,676	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,75 [0,19; 3,03]; 0,678	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,73 [0,15; 3,65]; 0,699	
Therapieabbrüche		
n (%)	In der Studie DFI12712 (ASCEND) kam es zu keinen Therapieabbrüchen.	
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b		
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b		
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c		
<p>a: Sicherheitspopulation, stimmt mit der mITT-Population überein.</p> <p>b: Das <i>Risk Ratio</i> und die <i>Risk Difference</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>c: Das <i>Odds Ratio</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; NB: nicht bestimmbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: <i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz); RR: <i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko); SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Todesfälle und Therapieabbrüche werden in der ASCEND-Studie nicht beobachtet. Für alle Patienten, sowohl im Olipudase-alfa- als auch im Placebo-Arm, wird mindestens ein UE berichtet. Im Placebo-Arm kommt es zu mehr schweren UE, allerdings ist nur die Risikodifferenz signifikant. Für das *Odds Ratio* und das relative Risiko zeigt sich keine statistische Signifikanz. Die Rate der schwerwiegenden UE ist in beiden Studienarmen vergleichbar, es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.3.2 UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten)

Tabelle 4-69: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

SOC bzw. PT	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	15 (83,3)	15 (83,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-25,25; 25,25]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,74; 1,35]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,19; 5,39]; 1,000	
<i>Bronchitis</i>		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
<i>Gastroenteritis</i>		
n (%)	2 (11,1)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-21,29; 21,29]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,15; 6,79]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,14; 6,91]; 1,000	
<i>Nasopharyngitis</i>		
n (%)	8 (44,4)	6 (33,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [-21,70; 43,92]; 0,496	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,33 [0,56; 3,16]; 0,503	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,56 [0,41; 5,98]; 0,519	
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>		
n (%)	6 (33,3)	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [-19,00; 41,22]; 0,458	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,50 [0,49; 4,61]; 0,468	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,68 [0,39; 7,21]; 0,488	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n (%)	1 (5,6)	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-16,67 [-39,40; 6,07]; 0,146	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,25 [0,03; 2,19]; 0,203	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,28 [0,04; 2,10]; 0,214	
Anämie		
n (%)	0	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-16,67 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,12 [0,01; 1,23]; 0,074	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
Psychiatrische Erkrankungen		
n (%)	4 (22,2)	6 (33,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-41,22; 19,00]; 0,458	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,67 [0,22; 2,05]; 0,468	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,60 [0,14; 2,57]; 0,488	
Angst		
n (%)	0	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-16,67 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,12 [0,01; 1,23]; 0,074	
Schlaflosigkeit		
n (%)	2 (11,1)	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-28,91; 17,80]; 0,632	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,67 [0,12; 3,75]; 0,636	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,67 [0,11; 4,11]; 0,666	
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	13 (72,2)	9 (50,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	22,22 [-9,93; 54,38]; 0,169	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,44 [0,82; 2,54]; 0,194	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,45 [0,62; 9,71]; 0,201	
Schwindelgefühl		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	

RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
Kopfschmerzen		
n (%)	12 (66,7)	8 (44,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	22,22 [-10,59; 55,03]; 0,178	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,50 [0,80; 2,83]; 0,202	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,38 [0,62; 9,13]; 0,208	
Migräne		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
Augenerkrankungen		
n (%)	4 (22,2)	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-28,16; 28,16]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,28; 3,55]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,22; 4,65]; 1,000	
Okuläre Hyperämie		
n (%)	2 (11,1)	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [-13,07; 24,18]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	2,00 [0,18; 21,94]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,77 [0,20; 15,82]; 0,610	
Herzerkrankungen		
n (%)	2 (11,1)	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [-13,07; 24,18]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	2,00 [0,18; 21,94]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,77 [0,20; 15,82]; 0,610	
Gefäßerkrankungen		
n (%)	3 (16,7)	5 (27,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-39,02; 16,80]; 0,424	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,60 [0,16; 2,25]; 0,437	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,55 [0,12; 2,66]; 0,461	
Hypotonie		
n (%)	2 (11,1)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-21,29; 21,29]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,15; 6,79]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,14; 6,91]; 1,000	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	9 (50,0)	5 (27,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	22,22 [-9,93; 54,38]; 0,169	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,80 [0,73; 4,47]; 0,198	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,45 [0,62; 9,71]; 0,201	
<i>Husten</i>		
n (%)	5 (27,8)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	16,67 [-9,54; 42,88]; 0,205	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	2,50 [0,53; 11,89]; 0,241	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,69 [0,49; 14,79]; 0,255	
<i>Epistaxis</i>		
n (%)	2 (11,1)	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [-13,07; 24,18]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	2,00 [0,18; 21,94]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,77 [0,20; 15,82]; 0,610	
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>		
n (%)	3 (16,7)	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [-9,84; 32,06]; 0,289	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	3,00 [0,32; 28,37]; 0,327	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,63 [0,33; 21,23]; 0,363	
<i>Rachenreizung</i>		
n (%)	2 (11,1)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [NB; NB] < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	459304,1 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,84 [0,47; 130,46]; 0,151	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	10 (55,6)	12 (66,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-43,92; 21,70]; 0,496	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,83 [0,48; 1,44]; 0,502	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,64 [0,17; 2,47]; 0,519	
<i>Abdominalschmerz</i>		
n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-25,25; 25,25]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,22; 4,55]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,19; 5,39]; 1,000	
<i>Schmerzen Oberbauch</i>		
n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)

RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-25,25; 25,25]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,22; 4,55]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,19; 5,39]; 1,000	
Obstipation		
n (%)	2 (11,1)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	459304,1 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,84 [0,47; 130,46]; 0,151	
Diarrhö		
n (%)	3 (16,7)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [-17,80; 28,91]; 0,632	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,50 [0,27; 8,44]; 0,636	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,49 [0,24; 9,14]; 0,666	
Dyspepsie		
n (%)	2 (11,1)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	459304,1 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,84 [0,47; 130,46]; 0,151	
Übelkeit		
n (%)	3 (16,7)	8 (44,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-27,78 [-57,53; 1,97]; 0,066	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,37 [0,11; 1,24]; 0,105	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,28 [0,06; 1,26]; 0,098	
Zahnschmerzen		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
Erbrechen		
n (%)	1 (5,6)	7 (38,9)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-33,33 [-59,13; -7,53]; 0,013	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,14 [0,02; 1,13]; 0,064	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,02; 0,93]; 0,042	
Leber- und Gallenerkrankungen		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	

OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
n (%)	6 (33,3)	7 (38,9)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-38,04; 26,93]; 0,730	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,86 [0,35; 2,12]; 0,731	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,80 [0,21; 3,10]; 0,744	
<i>Pruritus</i>		
n (%)	0	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-16,67 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,12 [0,01; 1,23]; 0,074	
<i>Ausschlag</i>		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
<i>Hautläsion</i>		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
n (%)	12 (66,7)	11 (61,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [-26,93; 38,04]; 0,730	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,09 [0,65; 1,82]; 0,731	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,25 [0,32; 4,87]; 0,744	
<i>Arthralgie</i>		
n (%)	4 (22,2)	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [-21,19; 32,30]; 0,676	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,33 [0,33; 5,39]; 0,678	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,37 [0,27; 6,89]; 0,699	
<i>Rückenschmerzen</i>		
n (%)	2 (11,1)	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-36,07; 13,85]; 0,372	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,10; 2,54]; 0,392	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,49 [0,09; 2,80]; 0,421	
<i>Gelenkschwellung</i>		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
Schmerz in einer Extremität		
n (%)	2 (11,1)	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-36,07; 13,85]; 0,372	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,10; 2,54]; 0,392	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,49 [0,09; 2,80]; 0,421	
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend		
n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-25,25; 25,25]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,22; 4,55]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,19; 5,39]; 1,000	
Myalgie		
n (%)	3 (16,7)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	16,67 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	688956,1 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	8,34 [0,81; 85,79]; 0,074	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
n (%)	0	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-22,22 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,977	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,11 [0,01; 0,87]; 0,036	
Dysmenorrhö		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n (%)	10 (55,6)	8 (44,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [-22,55; 44,77]; 0,507	

RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,25 [0,63; 2,48]; 0,513	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,53 [0,41; 5,68]; 0,528	
<i>Ermüdung</i>		
n (%)	1 (5,6)	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-32,06; 9,84]; 0,289	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,33 [0,04; 3,15]; 0,327	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,38 [0,05; 3,06]; 0,363	
<i>Wärmegefühl</i>		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
<i>Schmerz</i>		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
<i>Fieber</i>		
n (%)	4 (22,2)	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-28,16; 28,16]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,28; 3,55]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,22; 4,65]; 1,000	
Untersuchungen		
n (%)	5 (27,8)	7 (38,9)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-42,82; 20,60]; 0,481	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,71 [0,27; 1,90]; 0,489	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,62 [0,16; 2,51]; 0,507	
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>		
n (%)	1 (5,6)	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-32,06; 9,84]; 0,289	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,33 [0,04; 3,15]; 0,327	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,38 [0,05; 3,06]; 0,363	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n (%)	4 (22,2)	6 (33,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [-41,22; 19,00]; 0,458	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,67 [0,22; 2,05]; 0,468	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,60 [0,14; 2,57]; 0,488	

Kontusion		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
Sturz		
n (%)	0	3 (16,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-16,67 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,12 [0,01; 1,23]; 0,074	
Schmerzen während eines Eingriffes		
n (%)	2 (11,1)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-21,29; 21,29]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,15; 6,79]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,14; 6,91]; 1,000	
<p>a: Das <i>Risk Ratio</i> und die <i>Risk Difference</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>b: Das <i>Odds Ratio</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>c: Peto OR, Berechnung basierend auf Yusuf et al. [33], Ableitung des p-Wertes unter Verwendung einer Normal-Approximation.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: <i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz); RR: <i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko); PT: <i>Preferred Term</i>; SD: Standardabweichung; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>		

Da die Zahl der Patienten in der ASCEND-Studie gering ist, erfüllen viele SOC und PT die Vorgaben der Dossievorlage (z. B., weil bereits bei zwei Ereignissen in einem Studienarm die 10%-Regel greift). Aus diesem Grund ist eine Interpretation schwierig. Im PT *Erbrechen* zeigt sich ein Unterschied zugunsten von Olipudase alfa, allerdings sind nur die Risikodifferenz und das *Odds Ratio* statistisch signifikant. Bei den PTs *Anämie, Angst, Schwindelgefühl, Migräne, Zahnschmerzen, Pruritus, Gelenkschwellung, Kontusion, Sturz* und *Dysmenorrhö* liegt ein Unterschied zuungunsten von Placebo vor, allerdings ist nur die Risikodifferenz statistisch signifikant. Ebenfalls gibt es einen Unterschied zuungunsten von Olipudase alfa in den PTs *Rachenreizung, Obstipation, Dyspepsie* und *Myalgie*. Auch hier ist nur die Risikodifferenz statistisch signifikant. Des Weiteren ist eine Unterschied zugunsten von Olipudase alfa in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* zu sehen. Hier sind die Risikodifferenz und das *Odds Ratio* signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.13.3 Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

Tabelle 4-70: Schwere UE nach SOC und PT

SOC bzw. PT	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
Appendizitis		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Zellulitis		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Virale Gastritis		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Leberabszess		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	

RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Peritonitis</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Anämie</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
<i>Kopfschmerzen</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Synkope</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Gefäßerkrankungen		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	

<i>Hämorrhagischer Schock</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
<i>Epistaxis</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Pleuraerguss</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Leber- und Gallenerkrankungen		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Leberblutung</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Schmerz in einer Extremität</i>		
n (%)	0	1 (5,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Nierenversagen		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Ovarialzyste		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
a: Das <i>Risk Ratio</i> und die <i>Risk Difference</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).		
b: Das <i>Odds Ratio</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt (Modell: criterion = treatment).		
c: Peto OR, Berechnung basierend auf Yusuf et al. [33], Ableitung des p-Wertes unter Verwendung einer Normal-Approximation.		
KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: <i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz); RR: <i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko); PT: <i>Preferred Term</i> ; SD: Standardabweichung; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: unerwünschtes Ereignis.		

Es liegen Unterschiede zuungunsten von Olipudase alfa in den PTs *Zellulitis*, *Virale Gastritis* sowie der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* und dem dazugehörigen PT *Nierenversagen* vor. Statistische Signifikanz erreicht allerdings nur die Risikodifferenz, *Risk Ratio* und *Odds Ratio* sind nicht statistisch signifikant. Unterschiede zuungunsten von Placebo liegen in den PTs *Appendizitis*, *Leberabszess* und *Peritonitis* vor. Weitere Unterschiede zuungunsten von Placebo sind in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* mit dem dazugehörigen PT *Anämie*, der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* mit den

dazugehörigen PTs *Kopfschmerz* und *Synkope*, der SOC *Gefäßerkrankungen* mit dem dazugehörigen PT *Hämorrhagischer Schock*, der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit den dazugehörigen PTs *Epistaxis* und *Pleuraerguss*, der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* mit dem dazugehörigen PT *Leberblutung*, der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* mit dem dazugehörigen PT *Schmerz in einer Extremität* sowie der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* mit dem dazugehörigen PT *Ovarialzyste* zu finden. Es ist jeweils nur die Risikodifferenz signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.13.4 Schwerwiegende UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

Tabelle 4-71: Schwerwiegende UE nach SOC und PT

SOC bzw. PT	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [-24,18; 13,07]; 0,548	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,57 [0,06; 5,06]; 0,610	
Appendizitis		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Zellulitis		
n (%)	1 (5,6)	0

RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Virale Gastritis		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Leberabszess		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Peritonitis		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Anämie		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Erkrankungen des Nervensystems		
n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-15,52; 15,52]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,06; 16,33]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,09; 11,28]; 1,000	
Synkope		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Transitorische ischämische Attacke</i>		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Gefäßerkrankungen		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Hämorrhagischer Schock</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
n (%)	0	2 (11,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-11,11 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,978	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,13 [0,01; 2,12]; 0,151	
<i>Epistaxis</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
<i>Pleuraerguss</i>		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317	
Leber- und Gallenerkrankungen		
n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-15,52; 15,52]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,06; 16,33]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,09; 11,28]; 1,000	
<i>Leberblutung</i>		

n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,00 [-15,52; 15,52]; 1,000	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,00 [0,06; 16,33]; 1,000	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,09; 11,28]; 1,000	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
Fraktur einer unteren Extremität		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
<p>a: Das <i>Risk Ratio</i> und die <i>Risk Difference</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>b: Das <i>Odds Ratio</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>c: Peto OR, Berechnung basierend auf Yusuf et al. [33], Ableitung des p-Wertes unter Verwendung einer Normal-Approximation.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: <i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz); RR: <i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko); PT: <i>Preferred Term</i>; SD: Standardabweichung; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>		

In den PTs *Zellulitis*, *Virale Gastritis* und *Transitorische ischämische Attacke* sowie der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* und dem dazugehörigen PT *Fraktur einer unteren Extremität* liegen Unterschiede zuungunsten von Olipudase alfa vor. Signifikant ist allerdings nur die Risikodifferenz, während das *Risk Ratio* und das *Odd Ratio* keine statistische Signifikanz erreichen. Unterschiede zuungunsten von Placebo sind in den PTs *Appendizitis*, *Leberabszess* und *Peritonitis* zu sehen. Es zeigen sich weiterhin Unterschiede zuungunsten von Placebo, in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und den dazugehörigen PTs *Anämie* und *Synkope*, der SOC *Gefäßerkrankungen* und dem dazugehörigen PT *Hämorrhagischer Schock* sowie der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* und den dazugehörigen PTs *Epistaxis* und *Pleuraerguss*. Auch in diesen Fällen ist ausschließlich die Risikodifferenz signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.1.3.5 UE von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-72: UE von speziellem Interesse (UESI)

UESI	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen		
n (%)	8 (44,4)	5 (27,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	16,67 [-15,38; 48,71]; 0,298	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,60 [0,63; 4,10]; 0,317	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,99 [0,50; 7,89]; 0,329	
Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen		
n (%)	15 (83,3)	13 (72,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	11,11 [-16,80; 39,02]; 0,424	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,15 [0,80; 1,66]; 0,433	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,80 [0,38; 8,65]; 0,461	
DLT1^d		
n (%)	1 (5,6)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	229652,0 [0,00; NB]; 0,980	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,39 [0,15; 372,38]; 0,317	
DLT2^e		
n (%)	0	4 (22,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-22,22 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,00 [0,00; NB]; 0,977	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,11 [0,01; 0,87]; 0,036	
DLT3^f		
n (%)	0	1 (5,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,56 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,00 [0,00; NB]; 0,980	

OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,14 [0,00; 6,82]; 0,317
<p>a: Das <i>Risk Ratio</i> und die <i>Risk Difference</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>b: Das <i>Odds Ratio</i> und der zugehörige p-Wert wurden mit der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>c: Peto OR, Berechnung basierend auf Yusuf et al, [33], Ableitung des p-Wertes unter Verwendung einer Normal-Approximation.</p> <p>d: DLT1 = Jeder Anstieg von AST, ALT, Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 3-Fache des Baseline-Wertes und auf oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN).</p> <p>e: DLT2 = Jeder Anstieg von Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 1,5-Fache des Baseline-Wertes während AST oder ALT auf mehr als das 2-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) erhöht ist.</p> <p>f: DLT3 = Jeder Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 2-Fache des Baseline-Wertes einhergehend mit Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im bzw. Empfindlichkeit des rechten Oberbauches, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophile (> ULN).</p> <p>ALT: <i>Alanine Transaminase</i>, AST: <i>Aspartate Aminotransferase</i>, DLT: Dosislimitierende Toxizität; KI: Konfidenzintervall; NB: nicht bestimmbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: <i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz); RR: <i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko); SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse.</p>	

Die Rate der protokolldefinierten und der algorithmusdefinierten infusionsassoziierten Reaktionen ist in beiden Studienarmen vergleichbar. Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen sind alle unerwünschten Ereignisse, die während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und bei denen ein Zusammenhang zur Infusion besteht oder ein Zusammenhang zumindest vermutet werden kann. Ein unerwünschtes Ereignis, das mehr als 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftritt kann nach Diskretion des Prüfers oder des Sponsors als protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktion eingestuft werden. Algorithmusdefinierten infusionsassoziierte Reaktionen sind zum einen alle unerwünschten Ereignisse, die zwischen Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach Ende der Infusion auftreten. Ob ein Zusammenhang zwischen Infusion und Ereignis besteht, spielt dabei keine Rollen. Zum anderen werden alle unerwünschten Ereignisse mit fehlender Uhrzeit, welche am Tag der Infusion oder am Tag danach auftreten, als algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen definiert. Bei der dosislimitierenden Toxizität 1 (DLT1) gibt es einen Unterschied zugunsten von Placebo, allerdings ist nur die Risikodifferenz signifikant. Bei der dosislimitierenden Toxizität 2 (DLT2) liegt ein Unterschied zugunsten von Olipudase alfa vor, bei dem sowohl die Risikodifferenz als auch das *Odds Ratio* signifikant sind. Bei der dosislimitierenden Toxizität 3 (DLT3) zeigt sich ebenfalls ein Unterschied zugunsten von Olipudase alfa. Hier ist wieder ausschließlich die Risikodifferenz signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²³

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4 -73 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt DFI12712 (ASCEND)	Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline (schwer vs. nicht schwer)	Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline (ALT o. AST ≥1 ULN vs. ALT u. AST <1 ULN)	Abnormale Gesamt- Bilirubin-Werte bei Baseline (Gesamt- Bilirubin ≥1,5 ULN vs. Gesamt-Bilirubin <1,5 ULN)	Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline	Schweregrad der Einschränkung der CO- Diffusionskapazität (schwer vs. nicht schwer)
Mortalität	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität					
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	●	●	●	●	n. d.
Prozentuale Veränderung der DL _{CO}	n. d.	●	●	n. d.	●
Absolute Veränderung der DL _{CO}	n. d.	○	○	n. d.	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. ALT: Alanine Transaminase; AST: Aspartate Aminotransferase; DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; ULN: Upper Limit of Normal.					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für DFI12712 (ASCEND) und <Effektmodifikator>

Endpunkt DFI12712 (ASCEND)	Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline (schwer vs. nicht schwer)	Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline (ALT o. AST \geq 1 ULN vs. ALT u. AST <1 ULN)	Abnormale Gesamt- Bilirubin-Werte bei Baseline (Gesamt- Bilirubin \geq 1,5 ULN vs. Gesamt-Bilirubin <1,5 ULN)	Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline	Schweregrad der Einschränkung der CO- Diffusionskapazität (schwer vs. nicht schwer)
Morbidität					
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	0,4946 ^a	0,1299 ^a	k. A.	0,9496 ^a	–
Prozentuale Veränderung der DL _{CO}	–	0,7818 ^b	k. A.	–	0,6267 ^b
Absolute Veränderung der DL _{CO}	–	0.7722 ^b	k. A.	–	0.5559 ^b
a: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite, die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe, Subgruppe, die Interaktion von Subgruppe und Studienvisite, die Interaktion von Subgruppe und Behandlung sowie die Interaktion von Subgruppe, Behandlung und Studienvisite.					
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite, die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe, Subgruppe, die Interaktion von Subgruppe und Studienvisite, die Interaktion von Subgruppe und Behandlung sowie die Interaktion von Subgruppe, Behandlung und Studienvisite.					
ALT: Alanine Transaminase; AST: Aspartate Aminotransferase; DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; k. A.: keine Abgaben; ULN: Upper Limit of Normal.					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Bei Olipudase alfa handelt es sich um ein Orphan Drug. Für Orphan Drugs ist eine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA nicht zwingend notwendig:

„Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen. Entgegen den Erläuterungen in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 müssen für die Darstellung dieser Ergebnisse die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden, sie können jedoch (wie die übrigen Abschnitte von Modul 4 auch) zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse ausgefüllt werden.“

In diesem Dossier werden daher ausschließlich die im Studienprotokoll definierten Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenmerkmal Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Tabelle 4-75: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18^a	Placebo N = 18^a
Schweregrad der Milzvergrößerung = nicht schwer (≤ 15 MN)		

Baseline		
n (%)	13 (72,2)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	9,093 (2,4653)	10,038 (2,9415)
Woche 52		
n (%)	13 (72,2)	14 (77,8)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-40,890 (2,9835)	0,297 (2,8726)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-41,187 [-49,831; -32,543]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-3,750 [-4,537; -2,963]	
Schweregrad der Milzvergrößerung = schwer (> 15 MN)		
Baseline		
n (%)	5 (27,8)	3 (16,7)
Mittelwert (SD)	18,463 (2,3547)	17,090 (1,6313)
Woche 52		
n (%)	5 (27,8)	3 (16,7)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-35,473 (4,6419)	0,975 (6,1494)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-36,448 [-58,769; -14,126]	
p-Wert ^b	0,0105	
Hedges' g [95 %-KI]	-2,934 [-4,732; -1,137]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Für das Subgruppenmerkmal *Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline* liegt für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens keine signifikante Interaktion vor. In beiden Subgruppen ist die prozentuale Reduktion des Milzvolumens im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenmerkmal Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Tabelle 4-76: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline*

DFI12712 (ASCEND)

	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
ALT oder AST ≥1 ULN		
<i>Baseline</i>		
n (%)	9 (50)	13 (72,2)
Mittelwert (SD)	13,862 (6,0094)	12,171 (3,8987)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	9 (50)	13 (72,2)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-38,343 (3,3747)	3,401 (2,8001)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-41,743 [-51,012; -32,475]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-3,988 [-4,874; -3,103]	
ALT und AST <1 ULN		
<i>Baseline</i>		
n (%)	9 (50)	5 (27,8)
Mittelwert (SD)	9,530 (2,2019)	8,725 (2,5234)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	9 (50)	4 (22,2)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-38,798 (2,9102)	-12,948 (4,5546)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-25,849 [-38,073; -13,625]	
p-Wert ^b	0,0005	
Hedges' g [95 %-KI]	-2,888 [-4,254; -1,522]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.		
ALT: Alanine Transaminase; AST: Aspartate Aminotransferase; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention To Treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MN: Multiples of Normal (Vielfaches der Normalgröße); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ULN: Upper Limit of Normal.		

Prozentuale Veränderung der DL_{CO}

Tabelle 4-77: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
ALT oder AST ≥1 ULN		
<i>Baseline</i>		

n (%)	9 (50)	13 (72,2)
Mittelwert (SD)	50,504 (8,9144)	47,776 (10,7337)
Woche 52		
n (%)	9 (50)	13 (72,2)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	20,529 (3,2445)	3,587 (2,7026)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	16,942 [8,078; 25,807]	
p-Wert ^b	0,0008	
Hedges' g [95 %-KI]	1,677 [0,800; 2,555]	
ALT und AST <1 ULN		
Baseline		
n (%)	9 (50)	5 (27,8)
Mittelwert (SD)	48,376 (13,2236)	50,212 (11,9150)
Woche 52		
n (%)	8 (44,4)	4 (22,2)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	22,443 (6,8770)	2,686 (10,2809)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	19,757 [-8,269; 47,784]	
p-Wert ^b	0,1462	
Hedges' g [95 %-KI]	0,898 [-0,376; 2,171]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsiste sowie die Interaktion von Studienvsiste und Behandlungsgruppe. DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Absolute Veränderung der DL_{CO}

Tabelle 4-78: Absolute Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
ALT oder AST ≥1 ULN		
Baseline		
n (%)	9 (50)	13 (72,2)
Mittelwert (SD)	50,504 (8,9144)	47,776 (10,7337)
Woche 52		
n (%)	9 (50)	13 (72,2)

LS Mean Change der absoluten Veränderung (SE)	10,330 (1,5491)	1,766 (1,2905)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	8,564 [4,324; 12,804]	
p-Wert ^b	0,0005	
Hedges' g [95 %-KI]	1,775 [0,896; 2,654]	
ALT und AST <1 ULN		
<i>Baseline</i>		
n (%)	9 (50)	5 (27,8)
Mittelwert (SD)	48,376 (13,2236)	50,212 (11,9150)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	8 (44,4)	4 (22,2)
LS Mean Change der absoluten Veränderung (SE)	9,685 (2,5109)	0,010 (3,7269)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	9,675 [-0,478; 19,828]	
p-Wert ^b	0,0596	
Hedges' g [95 %-KI]	1,215 [-0,060; 2,491]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.		

Für das Subgruppenmerkmal *Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline* liegt weder für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens, noch für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} eine signifikante Interaktion vor. Unabhängig vom Subgruppenmerkmal ist die prozentuale Reduktion des Milzvolumens im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Placebo-Arm. Die prozentuale Veränderung der DL_{CO} ist, in der Subgruppe der Patienten mit abnormalen ALT- oder AST-Werten (≥ 1 ULN), im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Placebo-Arm. In der Subgruppe der Patienten ohne abnormale ALT- oder AST-Werten kann dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet werden, der Effekt zeigt jedoch in dieselbe Richtung. Bei der absoluten Veränderung der DL_{CO} ist das gleiche Muster zu sehen, auch hier weist der Effekt in beiden Subgruppen in dieselbe Richtung.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenmerkmal Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Tabelle 4-79: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa	Placebo

	N = 18 ^a	N = 18 ^a
Gesamt-Bilirubin ≥ 1,5 ULN		
<i>Baseline</i>		
n (%)	4 (22,2)	0
Mittelwert (SD)	13,261 (6,7096)	n. z.
<i>Woche 52</i>		
n (%)	4 (22,2)	0
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-40,068 (2,5714)	n. z.
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	n. z.	
p-Wert ^b	n. z.	
Hedges' g [95 %-KI]	n. z.	
Gesamt-Bilirubin < 1,5 ULN		
<i>Baseline</i>		
n (%)	14 (77,8)	18 (100)
Mittelwert (SD)	11,249 (4,5107)	11,214 (3,8407)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	14 (77,8)	17 (94,4)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-39,159 (2,8401)	0,391 (2,5763)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-39,550 [-47,426; -31,674]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-3,627 [-4,350; -2,905]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsiste sowie die Interaktion von Studienvsiste und Behandlungsgruppe. KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße), n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Prozentuale Veränderung der DL_{CO}

Tabelle 4-80: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Gesamt-Bilirubin ≥ 1,5 ULN		
<i>Baseline</i>		
n (%)	4 (22,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittelwert (SD)	48,177 (1,1925)	n. z.
Woche 52		
n (%)	4 (22,2)	0
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	23,876 (3,8635)	n. z.
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b		n. z.
p-Wert ^b		n. z.
Hedges' g [95 %-KI]		n. z.
Gesamt-Bilirubin < 1,5 ULN		
Baseline		
n (%)	14 (77,8)	18 (100)
Mittelwert (SD)	49,801 (12,5347)	48,453 (10,7699)
Woche 52		
n (%)	13 (72,2)	17 (94,4)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	21,509 (3,9385)	2,834 (3,5108)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	18,675 [7,844; 29,506]	
p-Wert ^b	0,0014	
Hedges' g [95 %-KI]	1,260 [0,529,1,991]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsiste sowie die Interaktion von Studienvsiste und Behandlungsgruppe, DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.		

Absolute Veränderung der DL_{CO}

Tabelle 4-81: Absolute Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Gesamt-Bilirubin ≥ 1,5 ULN		
Baseline		
n (%)	4 (22,2)	0
Mittelwert (SD)	48,177 (1,1925)	n. z.
Woche 52		

n (%)	4 (22,2)	0
LS Mean Change der absoluten Veränderung (SE)	11,554 (1,8690)	n. z.
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b		n. z.
p-Wert ^b		n. z.
Hedges' g [95 %-KI]		n. z.
Gesamt-Bilirubin < 1,5 ULN		
Baseline		
n (%)	14 (77,8)	18 (100)
Mittelwert (SD)	49,801 (12,5347)	48,453 (10,7699)
Woche 52		
n (%)	13 (72,2)	17 (94,4)
LS Mean Change der absoluten Veränderung (SE)	9,792 (1,5351)	1,204 (1,3585)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	8,588 [4,377; 12,800]	
p-Wert ^b	0,0003	
Hedges' g [95 %-KI]	1,497 [0.763; 2.231]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.		

Für das Subgruppenmerkmal *Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline* liegt weder für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens noch für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} eine signifikante Interaktion vor. Des Weiteren besteht die Subgruppe *Gesamt-Bilirubin ≥ 1,5 ULN* nur aus Patienten des Olipudase-alfa-Arms, im Placebo-Arm gehörte kein Patient zu dieser Subgruppe. Dementsprechend kann hier für keinen der Endpunkte ein Vergleich der Studienarme vorgenommen werden. In der Subgruppe *Gesamt-Bilirubin < 1,5 ULN* sind aus beiden Studienarmen Patienten vertreten.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenmerkmal Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline

Tabelle 4-82: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Anwesenheit von portaler Hypertension		

Baseline		
n (%)	1 (5,6)	3 (16,7)
Mittelwert (SD)	18,768 (n. z.)	16,723 (2,2673)
Woche 52		
n (%)	1 (5,6)	3 (16,7)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-44,392 (4,3683)	0,442 (1,8885)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-44,834 [-68,802; -20,865]	
p-Wert ^b	0,0151	
Hedges' g [95 %-KI]	-10,043 [-15,411; -4,674]	
Abwesenheit von portaler Hypertension		
Baseline		
n (%)	17 (94,4)	15 (83,3)
Mittelwert (SD)	11,280 (4,7382)	10,112 (3,0616)
Woche 52		
n (%)	17 (94,4)	14 (77,8)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	-39,476	0,879
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	-40,355 [-48,585; -32,124]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	-3,615 [-4,352; -2,878]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen (MN) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe. KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Für das Subgruppenmerkmal *Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline* liegt für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens keine signifikante Interaktion vor. Es zeigt sich in beiden Subgruppen für die prozentualen Veränderung des Milzvolumens ein Unterschied zwischen den Studienarmen. In beiden Subgruppen ist die Reduktion des Milzvolumens im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Placebo-Arm.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenmerkmal Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität

Prozentuale Veränderung der DL_{CO}

Tabelle 4-83: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Schweregrad der Einschränkung der DL_{CO} = nicht schwer (≥ 40 %)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	15 (83,3)	14 (77,8)
Mittelwert (SD)	53,319 (6,7813)	52,044 (9,2812)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	14 (77,8)	13 (72,2)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	19,808 (2,5624)	2,252 (2,6768)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	17,556 [9,780; 25,332]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	1,793 [0,999; 2,588]	
Schweregrad der Einschränkung der DL_{CO} = schwer (< 40 %)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	3 (16,7)	4 (22,2)
Mittelwert (SD)	30,046 (5,3483)	35,886 (3,6424)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	3 (16,7)	4 (22,2)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE)	25,099 (27,5215)	13,372 (22,1204)
Differenz LS Mean Change [95 %-KI] ^b	11,727 [-101,313; 124,767]	
p-Wert ^b	0,7904	
Hedges' g [95 %-KI]	0,265 [-2,292; 2,822]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe, DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.		

Absolute Veränderung der DL_{CO}Tabelle 4-84: Absolute Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52 –
Subgruppenmerkmal *Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität*

DFI12712 (ASCEND)		
	Olipudase alfa N = 18 ^a	Placebo N = 18 ^a
Schweregrad der Einschränkung der DL_{CO} = nicht schwer (≥ 40 %)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	15 (83,3)	14 (77,8)
Mittelwert (SD)	53,319 (6,7813)	52,044 (9,2812)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	14 (77,8)	13 (72,2)
LS <i>Mean Change</i> der absoluten Veränderung (SE)	10,304 (1,3072)	0,896 (1,3654)
Differenz LS <i>Mean Change</i> [95 %-KI] ^b	9,408 [5,445; 13,371]	
p-Wert ^b	< 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI]	1,884 [1,090; 2,678]	
Schweregrad der Einschränkung der DL_{CO} = schwer (< 40 %)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	3 (16,7)	4 (22,2)
Mittelwert (SD)	30,046 (5,3483)	35,886 (3,6424)
<i>Woche 52</i>		
n (%)	3 (16,7)	4 (22,2)
LS <i>Mean Change</i> der absoluten Veränderung (SE)	8,003 (8,4567)	4,092 (6,7379)
Differenz LS <i>Mean Change</i> [95 %-KI] ^b	3,911 [-31,386; 39,208]	
p-Wert ^b	0,7752	
Hedges' g [95 %-KI]	0,296 [-2,374; 2,965]	
a: mITT-Population		
b: Berechnet mittels eines MMRM mit folgenden Kovariaten: DL _{CO} (% vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe, DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> ; mITT: <i>modified Intention To Treat</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.		

Für das Subgruppenmerkmal *Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität* liegt für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} keine signifikante Interaktion vor. In der Subgruppe von Patienten mit einer DL_{CO} von ≥ 40 % zu Baseline liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. Die prozentuale bzw. absolute Verbesserung der DL_{CO} ist im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer. In der Subgruppe von Patienten mit einer

DL_{CO} von < 40 % zu Baseline zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine numerisch größere prozentuale bzw. absolute Verbesserung der DL_{CO} im Olipudase-alfa-Arm vor.

Insgesamt ist die Aussagekraft aller hier dargestellten Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Patientenzahlen sehr eingeschränkt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-85: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
DFI12712 (ASCEND)	[21]	Ja [29-31]	[28]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfähig wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
DFI13803 (ASCEND-Peds)	ja	ja	abgeschlossen	64 Wochen	Olipudase alfa

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-95 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-95 bilden den Stand vom 09.08.2022 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-95 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

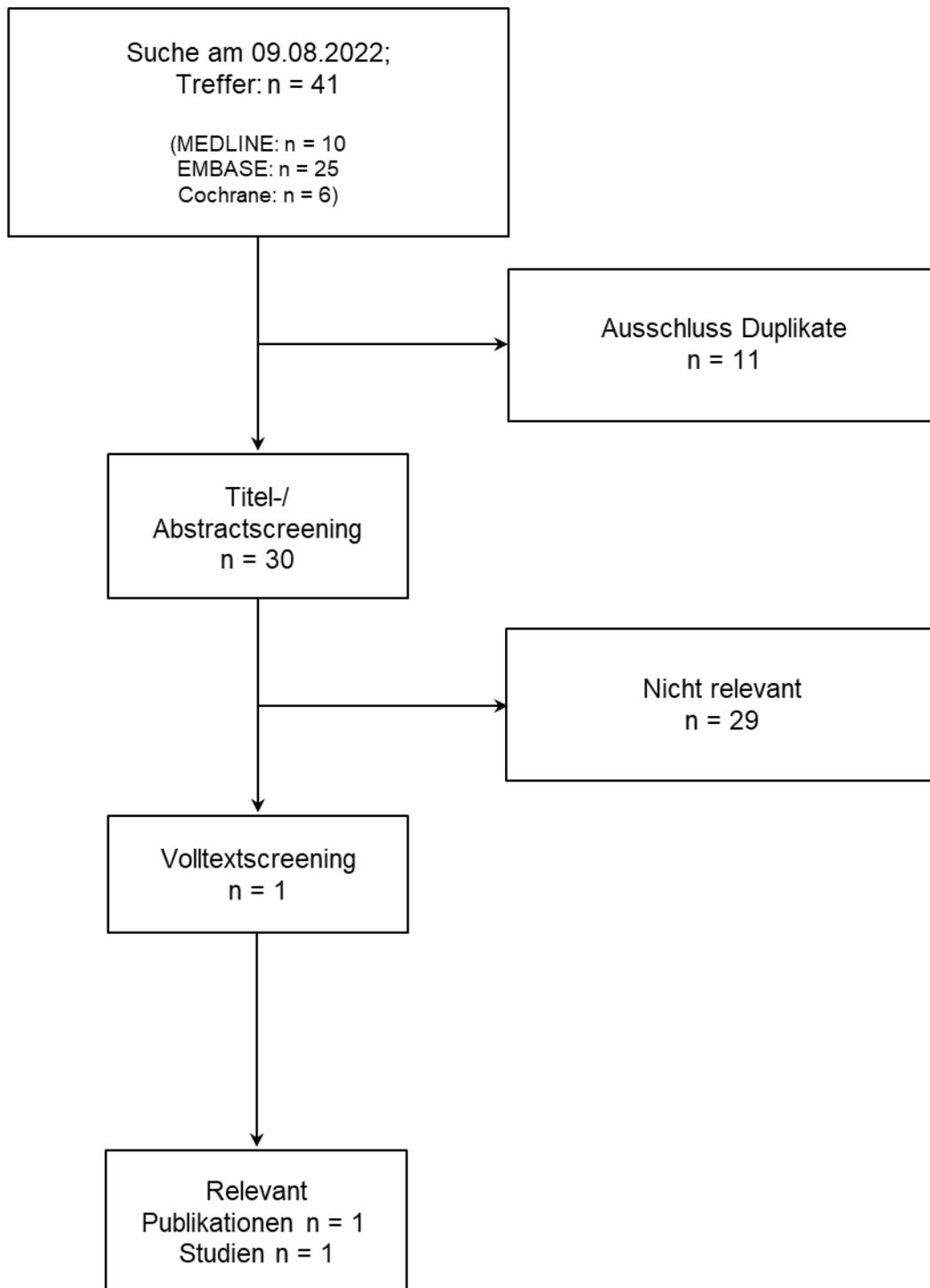
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 4–10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen Literaturrecherche vom 09.08.2022 wurde neben direkt vergleichenden Studien auch nach einarmigen, pädiatrischen Studien gesucht. Nach dem Ausschluss der

Duplikate wurden im Titel- und Abstractscreening 29 nicht relevante Treffer ausgeschlossen, so dass eine relevante Publikation übrigblieb. Diese Publikation bezieht sich auf die in diesem Dossier dargestellte ASCEND-Peds-Studie [34].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
DFI13803 (ASCEND-Peds)	NCT02292654 [35]	ja	ja	abgeschlossen
	EudraCT 2014-003198-40 [36]			
	ICTRP: NCT02292654 [37]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-97 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-97 bilden den Stand vom 09.08.2022 ab.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine Studien zu Olipudase alfa auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-98 bilden den Stand vom 09.08.2022 ab.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-99: Studienpool – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
DFI13803 (ASCEND-Peds)	ja	ja	nein	ja [38]	ja [35-37]	ja [34]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DFI13803 (ASCEND-Peds)	Einarmig, offen	Kinder und Jugendliche mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Olipudase alfa (n = 20)	64 Wochen	Brasilien, Frankreich, Deutschland, Italien, Großbritannien, USA 12/2015 – 10/2019	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens • Prozentuale Veränderung der DL_{CO}

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<ul style="list-style-type: none">• Prozentuale Veränderung des Lebervolumens• Veränderung des Z-Scores Körpergröße• PedsQL Generic Core Scales• PedsQL Multidimensional Fatigue Scale• PedsQL Pediatric Pain Questionnaire
<p>DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life</i>; ZNS: zentrales Nervensystem</p>	

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Olipudase alfa
DFI13803 (ASCEND-Peds)	<ul style="list-style-type: none"> • Olipudase alfa 3,0 mg / kg Intravenöse Infusion, alle 2 Wochen • Dosissteigerung gemäß Fachinformation über 16 Wochen

Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder (N = 7)	
n	4	9	7	20
Alter				
Mittelwert (SD)	14,84 (2,22)	8,69 (1,69)	3,77 (1,44)	8,20 (4,39)
Median	14,80	8,72	3,75	7,99
Minimum – Maximum	12,32 – 17,46	6,00 – 11,52	1,49 – 5,57	1,49 – 17,46
Größe (cm)				
n (%)	4 (100)	9 (100)	6 (85,7)	19 (95)
Mittelwert (SD)	148,90 (14,50)	118,03 (8,79)	94,48 (9,37)	117,09 (22,12)
Median	154,50	116,40	93,75	116,00
Minimum – Maximum	127,8 – 158,8	104,5 – 135,0	84,4 – 106,0	84,4 – 158,8
Größe (Z-Score)				
Mittelwert (SD)	-2,283 (0,958)	-2,175 (0,955)	-2,015 (0,726)	-2,141 (0,840)
Median	-2,000	-2,019	-1,691	-1,985
Minimum – Maximum	-3,62 – -1,51	-3,75 – -0,98	-3,32 – -1,25	-3,75 – -0,98
Gewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	40,60 (9,65)	22,76 (3,85)	14,33 (3,05)	23,38 (10,80)
Median	41,45	21,60	14,50	20,70
Minimum – Maximum	28,0 – 51,5	19,2 – 31,9	9,9 – 18,4	9,9 – 51,5
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	1 (25)	5 (56)	4 (57)	10 (50)
Männlich	3 (75)	4 (44)	3 (43)	10 (50)
Ethnie, n (%)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hispanisch oder Latino	0	0	1 (14)	1 (5)
Nicht hispanisch oder Latino	4 (100)	9 (100)	6 (86)	19 (95)
Abstammung, n (%)				
Südostasiatisch	1 (25)	1 (11)	0	2 (10)
Weiß	3 (75)	7 (78)	7 (100)	17 (85)
Andere	0	1 (11)	0	1 (5)
Herkunft, n (%)				
Jüdisch	0	2 (22)	0	2 (10)
Türkisch	0	1 (11)	0	1 (5)
Andere	2 (50)	4 (44)	6 (86)	12 (60)
Unbekannt	2 (50)	2 (22)	1 (14)	5 (25)
Jüdische Herkunft, n (%)				
Aschkenasisch-jüdisch	0	2 (100)	0	2 (100)
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)				
Mittelwert (SD)	2,124 (0,708)	3,358 (3,360)	1,551 (1,200)	2,478 (2,449)
Median	1,993	2,839	1,183	1,932
Minimum – Maximum	1,42 – 3,09	0,02 – 11,09	0,21 – 3,10	0,02 – 11,09
ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten, nmol/h/mg				
n (%)	4	9	6	19
Mittelwert (SD)	0,210 (0,092)	0,129 (0,061)	0,095 (0,067)	0,135 (0,078)
Median	0,225	0,130	0,085	0,120
Minimum – Maximum	0,09 – 0,30	0,00 – 0,20	0,03 – 0,22	0,00 – 0,30
Milzstatus, n (%)				
Intakte Milz	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Milzvolumen, MN				
Mittelwert (SD)	16,558 (9,077)	19,338 (11,404)	19,895 (4,881)	18,977 (8,769)
Median	13,597	15,215	18,146	16,802
Minimum – Maximum	9,22 – 29,81	7,37 – 36,43	14,13 – 28,38	7,37 – 36,43
Schwere Splenomegalie (> 15 MN), n (%)				
Patienten	1 (25,0)	5 (55,6)	6 (85,7)	12 (60,0)
% vorhergesagte DL_{CO} adjustiert für Hämoglobin				

und barometrischen Umgebungsdruck, %				
n (%)	3 (100)	5 (87,7)	0	8 (40)
Mittelwert (SD)	53,43 (23,43)	55,48 (10,13)	n. z.	54,79 (14,23)
Median	61,68	57,51	n. z.	57,84
Minimum – Maximum	27,0 – 71,6	43,0 – 70,0	n. z.	27,0 – 71,6
Stark reduzierte DL_{CO} (< 40 %), n (%)				
Patienten	1 (33,3)	0	0	1 (11,1)
Lebervolumen, MN				
Mittelwert (SD)	2,283 (0,600)	2,726 (0,789)	2,761 (0,775)	2,650 (0,738)
Median	2,183	2,514	2,563	2,489
Minimum – Maximum	1,69 – 3,08	1,76 – 4,19	1,87 – 3,89	1,69 – 4,19
CHIT1-Genotyp, n (%)				
Normal / 2 funktionelle Allele	2 (50,0)	4 (44,4)	4 (57,1)	10 (50,0)
Heterozygote Mutation / 1 funktionelles Allel	2 (50,0)	4 (44,4)	3 (42,9)	9 (45,0)
Homozygote Mutation / 2 nicht-funktionelle Allele	0	1 (11,1)	0	1 (5,0)
SMPD1-Genotyp, n (%)				
Heterozygot für Arg610del	1 (25,0)	3 (33,3)	2 (28,6)	6 (30,0)
Andere Mutationen	3 (75,0)	6 (66,7)	5 (71,4)	14 (70,0)
a: Alterskohorten: Kleinkinder (Geburt < 6 Jahre), Kinder (6 – < 12 Jahre), Jugendliche (12 – < 18 Jahre) SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); ASM: <i>acid sphingomyelinase</i> (saure Sphingomyelinase); DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die ASCEND-Peds-Studie (DFI13803) ist eine einarmige, offene multizentrische Phase-1/2-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und explorativen Wirksamkeit von Olipudase alfa zur Behandlung pädiatrischer Patienten unter 18 Jahre mit ASMD. Die Studie wurde in Zentren in Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt. Das Studiendesign ist in Abbildung 4–11 dargestellt.

Die Haupteinschlusskriterien waren ein dokumentierter Mangel an saurer Sphingomyelinase (nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten), ein Z-Score für die Körpergröße von -1 oder niedriger und ein Milzvolumen ≥ 5 MN. Patienten, bei denen bereits ein Teil der Milz in einer Teil-Splenektomie entfernt worden war, mussten ein restliches Milzvolumen von ebenfalls ≥ 5 MN aufweisen.

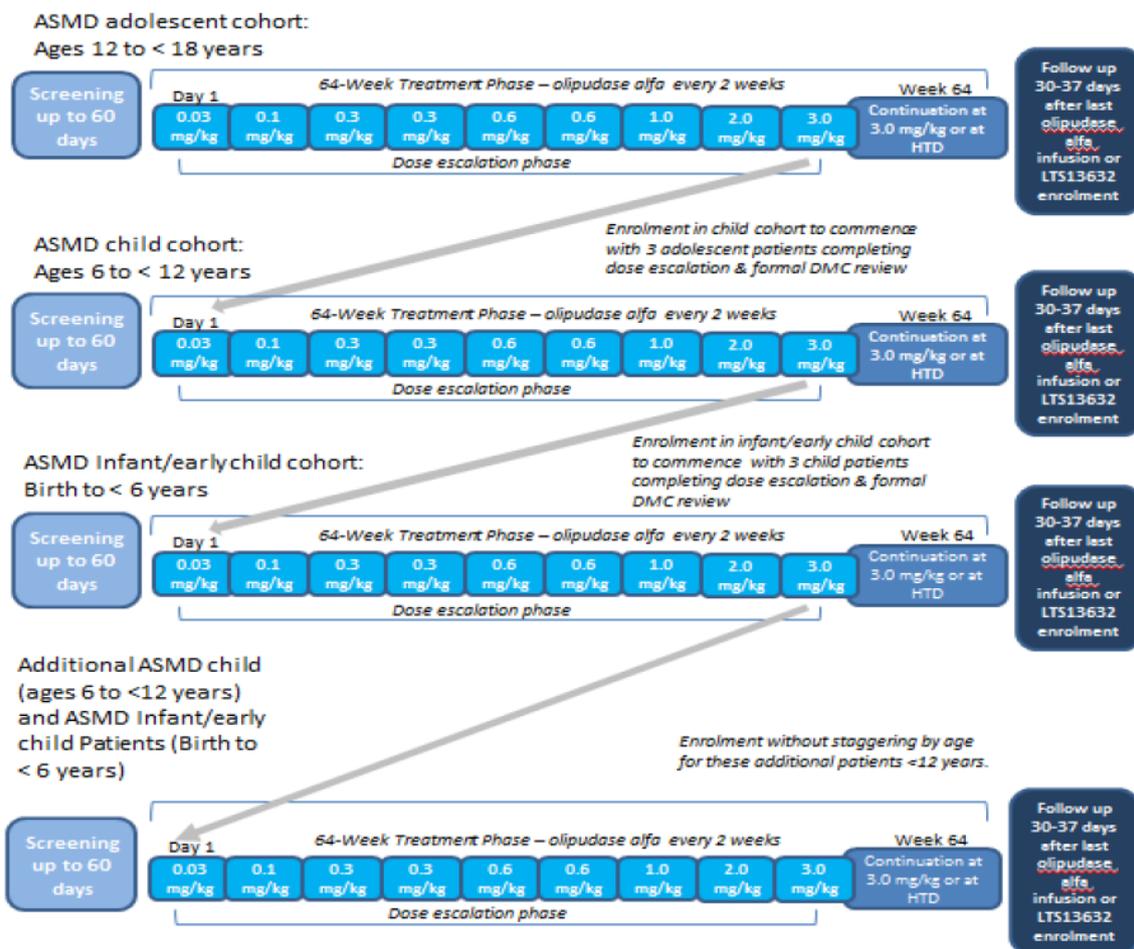


Abbildung 4–11: Studiendesign der ASCEND-Peds-Studie (DFI13803)

Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 20 Patienten, aufgeteilt in drei Alterskohorten, in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden den folgenden Kohorten zugeordnet:

- Kleinkinder: Geburt < 6 Jahre, N = 4
- Kinder: 6 – < 12 Jahre, N = 9
- Jugendliche: 12 – < 18 Jahre, N = 7

Das mediane Alter der gesamten Studienpopulation lag bei 7,99 Jahren (Jugendliche: 14,80 Jahre; Kinder: 8,72 Jahre; Kleinkinder: 3,75 Jahre). Es wurden 10 Mädchen (50 %) und 10 Jungen (50 %) in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten stellten zum einen die mITT-Population (*modified Intention To Treat*) und gleichzeitig die Safety-Population dar. Die mITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben. In der ASCEND-Peds-Studie traf dies auf alle eingeschlossenen Patienten zu, so dass die mITT-Population identisch mit der ITT-Population ist. Die mITT-Population stellt für die explorative Wirksamkeitsuntersuchung die primäre Analysepopulation dar.

Das Haupteinschlusskriterium für die Studie war die reduzierte Aktivität von ASM. Die mediane, in den peripheren Leukozyten gemessene ASM-Aktivität betrug 0,120 nmol/h/mg (Jugendliche: 0,225 nmol/h/mg, Kinder: 0,130 nmol/h/mg, Kleinkinder: 0,085 nmol/h/mg). Bei Patienten mit intakter Milz oder mit Teil-Splenektomie musste das Milzvolumen bzw. das restliche Milzvolumen mindestens 5 MN (*Multiples of Normal*, Vielfaches der Normalgröße) betragen. Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine intakte Milz und die Milzvergrößerung betrug im Median 16,802 MN (Jugendliche: 13,597 MN, Kinder: 15,215 MN, Kleinkind: 18,146 MN). Bei insgesamt 12 (60,0 %) Patienten lag eine schwere Splenomegalie (Milzvolumen > 15 MN) vor. Mit der Splenomegalie geht bei vielen Patienten ebenfalls eine Hepatomegalie einher. Das mediane Lebervolumen in der Studienpopulation betrug 2,489 MN (Jugendliche: 2,183 MN, Kinder: 2,514 MN, Kleinkinder: 2,563 MN) und war damit deutlich erhöht.

Die Anreicherung von Sphingomyelin in der Lunge führt bei ASMD-Patienten im Laufe der Zeit zu einer Abnahme der Lungenfunktion. Ein wichtiger Lungenfunktionsparameter ist die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (*Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide*, DL_{CO}). Die DL_{CO} wurde bei Patienten erhoben, die zu Tag 1 der Studie mindestens 5 Jahre alt waren. Es liegen keine Werte für die Patienten in der Kohorte der Kleinkinder vor, da keiner dieser Patienten das erforderliche Mindestalter hatte. Die median DL_{CO} in der restliche Studienpopulation betrug 57,84 % (Jugendliche: 61,68 %, Kinder: 57,51 %). Bei einem Patienten (11,1 %) wurde eine stark verringerte DL_{CO} von < 40 % dokumentiert. Die Patienten wiesen demnach eine mittlere bis starke Einschränkung der Lungenfunktion auf [14].

Ein weiteres Einschlusskriterium der Studie war, dass die Patienten für die Körpergröße einen Z-Score von -1 oder weniger aufweisen mussten. Der Z-Score für Körpergröße gibt an, ob der

Patient im Vergleich zur durchschnittlichen Körpergröße, standardisiert für Alter und Geschlecht, normal groß, kleiner oder größer ist. Der Z-Score bezeichnet dabei die Anzahl der Standardabweichungen, um die das Kind vom Mittelwert abweicht. Ein Z-Score von -1 oder niedriger gibt an, dass der Patient um mindestens eine Standardabweichung kleiner ist als der Durchschnitt. In der Studie lag der mediane Z-Score der gesamten Studienpopulation bei -1,985 (Jugendliche: -2,000, Kinder: -2,019, Kleinkinder: -1,691). Damit hatten die Patienten eine deutlich niedrigere Körpergröße als ihr jeweiliges Alter und Geschlecht vorhersagen würden. Mit der unterdurchschnittlichen Körpergröße der Patienten ging auch ein niedrigeres Körpergewicht einher. Das mittlere Gewicht der Studienpopulation lag bei 23,38 kg (Jugendliche: 40,60 kg, Kinder: 22,76 kg, Kleinkinder: 14,33 kg). Laut Mikrozensus liegt das mittlere Gewicht von Kindern und Jugendlichen von Geburt bis unter 18 Jahre bei 35,17 kg (Jugendliche: 58,42 kg, Kinder: 32,28 kg, Kleinkinder: 14,8 kg) [32]. Damit waren die Patienten in der ASCEND-Peds-Studie deutlich leichter als der Durchschnitt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die ASCEND-Peds-Studie fand teilweise in Europa statt und ein Teil der Patienten stammte aus Deutschland. Des Weiteren unterscheiden sich die Behandlungsmöglichkeiten für ASMD nicht zwischen den verschiedenen Herkunftsregionen der eingeschlossenen Patienten. Da es keine Hinweise auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse gibt, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-103: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DFI13803 (ASCEND-Peds)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial der Studie ist demnach als hoch einzustufen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität								
	Mortalität ^a	Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	Prozentuale Veränderung der DL _{CO}	Prozentuale Veränderung des Leberolumens	Veränderung des Z-Scores Körpergröße	PedsQL Multidimensional Fatigue Scale	PedsQL Pediatric Pain Questionnaire	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse ^b
DFI13803 (ASCEND-Peds)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Als Teil der unerwünschten Ereignisse b: UEs, SUEs, therapiebedingte UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, UESI DL _{CO} : Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life</i> ; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; UESI: UE von speziellem Interesse.									

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	Anzahl der verstorbenen Patienten bis Woche 52. Die Auswertung wurde im Rahmen der Sicherheit durchgeführt, die Analyse beruht auf der Sicherheits-Population.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben und wird in Abschnitt 4.3.2.3.3.9 dargestellt.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung der prozentualen Veränderung des Milzvolumens

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	Das Milzvolumen wurde in der Studie mittels Magnetresonanztomographie bestimmt. Dabei wurde das Milzvolumen zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit <i>Multiples of Normal</i> (MN, Vielfaches der Normalgröße) umgerechnet. Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens bezieht sich auf die Angaben in MN. <i>Darstellung im Dossier</i> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zum Ausgangswert zu Woche 26 und Woche 52

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder (N = 7)	
Ausgangswert				
n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Mittelwert (SD)	16,558 (9,077)	19,338 (11,404)	19,895 (4,881)	18,977 (8,769)
Woche 26				
n (%)	4 (100)	9 (100)	6 (85,7)	19 (95)
Mittelwert (SD)	10,605 (6,179)	11,034 (5,406)	11,755 (3,268)	11,171 (4,745)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE) ^b [95 %-KI] ^b	-37,006 (3,900) [-53,785; -20,228]	-39,857 (1,528) [-43,470; -36,243]	-42,145 (3,725) [-52,488; -31,801]	-39,979 (1,539) [-43,227; -36,731]
p-Wert ^b	0,0109	< 0,0001	0,0003	< 0,0001
Woche 52				

n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Mittelwert (SD)	8,689 (4,377)	9,826 (5,031)	8,887 (1,953)	9,270 (3,893)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE) ^b [95 %-KI] ^b	-46,936 (1,645) [-54,014; -39,858]	-46,038 (3,605) [-54,562; -37,514]	-54,590 (2,769) [-61,709; -47,472]	-49,211 (1,987) [-53,385; -45,037]
p-Wert ^b	0,0012	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<p>a: Alterskohorten: Kleinkinder (Geburt < 6 Jahre), Kinder (6 - < 12 Jahre), Jugendliche (12 - < 18 Jahre)</p> <p>b: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>, MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>				

In allen drei Alterskohorten zeigt sich zu Woche 52 eine Reduktion des Milzvolumens gegenüber dem Ausgangswert. Diese Reduktion ist für alle drei Alterskohorten signifikant. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erwachsenen in der ASCEND-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–12 ist die Veränderung der patientenindividuellen Werte im Studienverlauf dargestellt. Eine deutliche Verringerung des prozentualen Milzvolumens ist bereits zu Woche 26 bei allen Patienten ersichtlich.

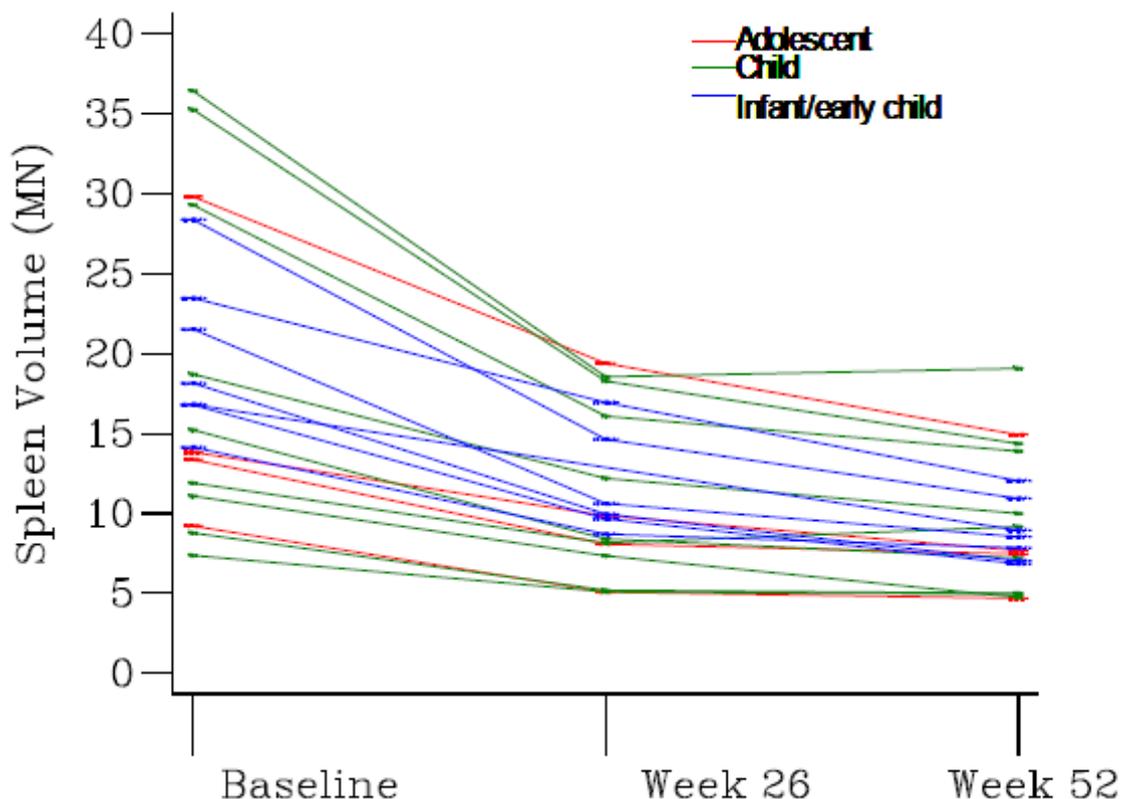


Abbildung 4–12: Patientenindividuelle Veränderung des Milzvolumens (MN) von Baseline zu Woche 52

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3 Morbidität: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung der prozentualen Veränderung der DL_{CO}

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL _{CO}) wurde in der Studie im Rahmen der Lungenfunktionstests erhoben. Die Patienten atmen hierzu eine gesundheitlich unbedenkliche Menge CO ein und atmen nach kurzzeitigem Luftanhalten wieder aus. Anhand der Differenz der CO-Partialdrücke in der Ein- und Ausatemluft

kann auf die Diffusionskapazität der Lunge für CO geschlossen werden. Die DL_{CO} wird als % vom Sollwert angegeben. Lungenfunktionstests entsprechend dem Studienprotokoll wurden bei Patienten durchgeführt, die an Tag 1 der Studie 5 Jahre oder älter waren. Die Durchführung der Tests hing ab vom Alter und der Kooperation des Patienten.

Darstellung im Dossier

- Prozentuale Veränderung der DLCO zu Woche 26 und Woche 52

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

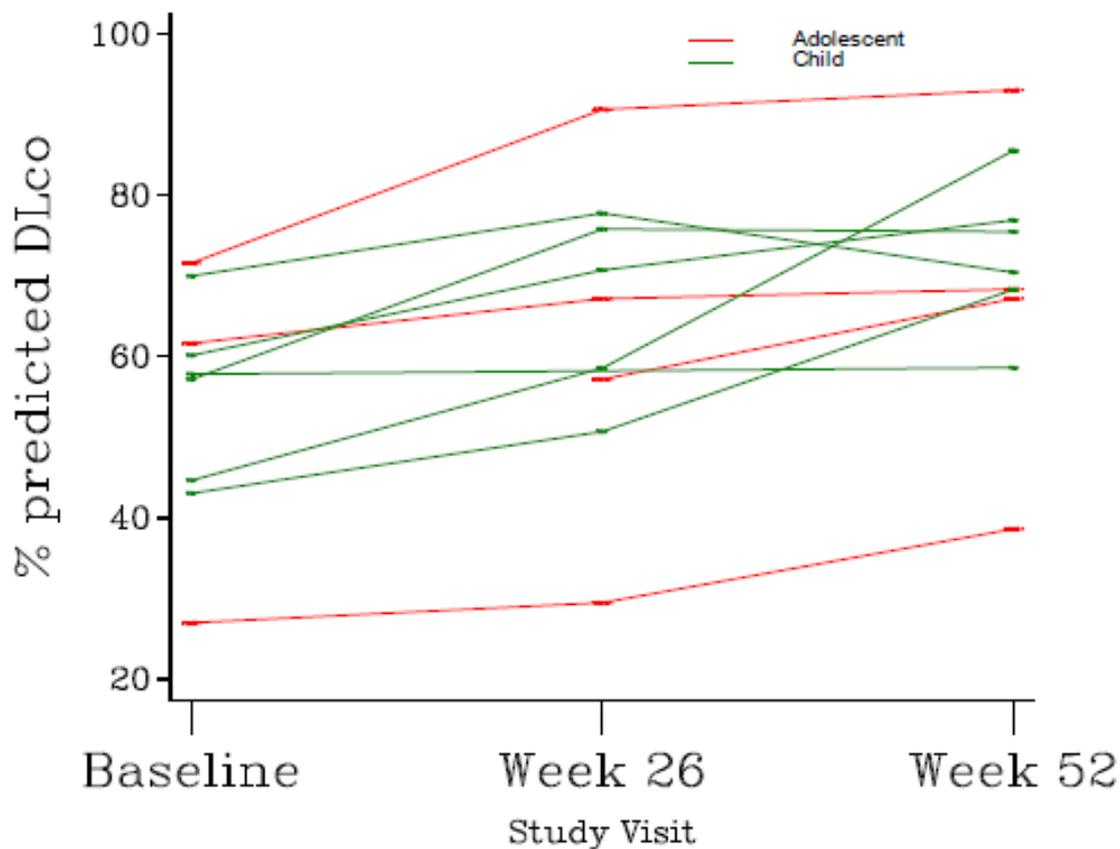
DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder ^c (N = 7)	
<i>Ausgangswert</i>				
n (%)	3 (75)	6 (66,7)	0	9 (45)
Mittelwert (SD)	53,43 (23,43)	55,48 (10,13)	n. z.	54,79 (14,23)

Woche 26				
n (%)	4 (100)	5 (55,6)	0	9 (45)
Mittelwert (SD)	61,13 (25,34)	66,73 (11,67)	n. z.	64,24 (17,82)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE) ^b [95 %-KI] ^b	14,90 (6,19) [-63,70; 93,50]	22,08 (4,23) [8,61; 35,55]	n. z.	19,39 (3,67) [10,41; 28,36]
p-Wert ^b	0,2505	0,0137	n. z.	0,0019
Woche 52				
n (%)	4 (100)	7 (77,8)	0	11 (55)
Mittelwert (SD)	66,83 (22,27)	74,42 (9,63)	n. z.	71,66 (14,80)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE) ^b [95 %-KI] ^b	28,01 (9,89) [-97,66; 153,67]	35,41 (8,19) [12,66; 58,15]	n. z.	32,94 (8,27) [13,37; 52,50]
p-Wert ^b	0,2161	0,0124	n. z.	0,0053
<p>a: Alterskohorten: Kleinkinder (Geburt < 6 Jahre), Kinder (6 - < 12 Jahre), Jugendliche (12 - < 18 Jahre)</p> <p>b: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.</p> <p>c: Lungenfunktionstests entsprechend dem Studienprotokoll wurden bei Patienten durchgeführt, die an Tag 1 der Studie 5 Jahre oder älter waren. Die Durchführung der Tests hing ab vom Alter und der Kooperation des Patienten.</p> <p>DL_{CO}: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; mITT: <i>modified Intention To Treat</i>; n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>				

Die DL_{CO} wurde protokollgemäß nur bei Patienten erhoben, die zu Tag 1 der Studie mindestens 5 Jahre oder älter waren. Daher liegen für die Kleinkinder keine Ergebnisse vor. Bei den Kindern zeigt sich zu Woche 52 eine signifikante Verbesserung der DL_{CO} gegenüber dem Ausgangswert. In der Kohorte der Jugendlichen ist ebenfalls eine Verbesserung zu sehen, allerdings ist diese nicht statistisch signifikant.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–13 ist die Veränderung der patientenindividuellen Werte im Studienverlauf dargestellt.

Abbildung 4–13: Patientenindividuelle Veränderung der DL_{CO} von Baseline zu Woche 52

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Operationalisierung der prozentualen Veränderung des Lebervolumens

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	Das Lebervolumen wurde in der Studie mittels Magnetresonanztomographie bestimmt. Dabei wurde das Lebervolumen zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in

die Einheit *Multiples of Normal* (MN, Vielfaches der Normalgröße) umgerechnet. Die prozentuale Veränderung des Lebertolumens bezieht sich auf die Angaben in MN.

Darstellung im Dossier

- Prozentuale Veränderung des Lebertolumens zu Woche 26 und Woche 52

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die prozentuale Veränderung des Lebertolumens in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Lebertolumens (MN) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder (N = 7)	
Ausgangswert				
n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Mittelwert (SD)	2,283 (0,600)	2,726 (0,789)	2,761 (0,775)	2,650 (0,738)
Woche 26				
n (%)	4 (100)	9 (100)	6 (85,7)	19 (95)

Mittelwert (SD)	1,585 (0,372)	1,803 (0,396)	1,660 (0,313)	1,712 (0,359)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE) ^b [95 %-KI] ^b	-29,779 (4,271) [-48,154; -11,403]	-32,477 (1,862) [-36,879; -28,075]	-34,933 (2,762) [-42,601; -27,265]	-32,685 (1,363) [-35,560; -29,809]
p-Wert ^b	0,0200	< 0,0001	0,0002	< 0,0001
Woche 52				
n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Mittelwert (SD)	1,323 (0,274)	1,674 (0,322)	1,473 (0,289)	1,534 (0,319)
LS Mean Change der prozentualen Veränderung (SE) ^b [95 %-KI] ^b	-41,276 (2,873) [-53,636; -28,915]	-36,741 (2,707) [-43,143; -30,340]	-45,060 (2,031) [-50,281; -39,839]	-40,560 (1,669) [-44,066; -37,054]
p-Wert ^b	0,0048	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
a: Alterskohorten: Kleinkinder (Geburt < 6 Jahre), Kinder (6 - < 12 Jahre), Jugendliche (12 - < 18 Jahre) b: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate. KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> , MN: <i>Multiples of Normal</i> (Vielfaches der Normalgröße), SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.				

In allen Alterskohorten sowie in der Gesamtpopulation zeigt sich eine signifikante Reduktion des Lebertolumens zu Woche 52.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–14 ist die Veränderung der patientenindividuellen Werte im Studienverlauf dargestellt. Eine deutliche Verringerung des Lebertolumens ist bereits zu Woche 26 bei allen Patienten ersichtlich.

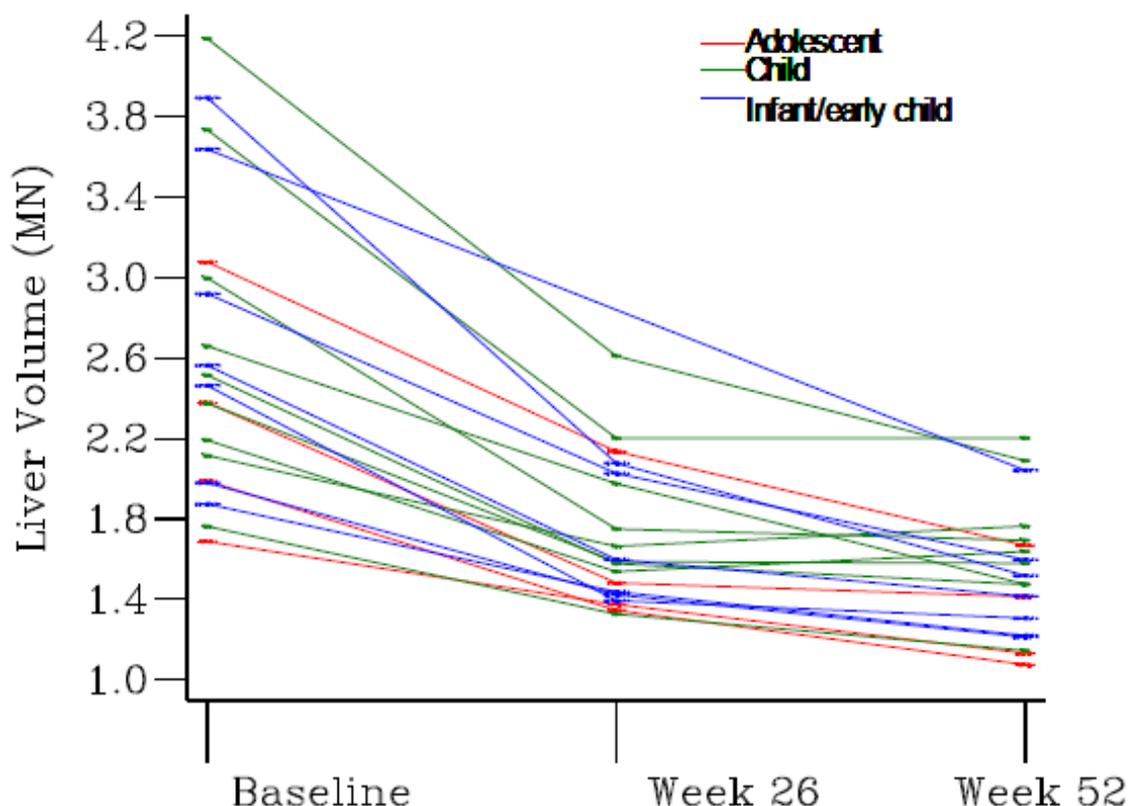


Abbildung 4–14: Patientenindividuelle Veränderung des Lebervolumens (MN) von Baseline zu Woche 52

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.5 Morbidität: Veränderung des Z-Scores Körpergröße – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung der Veränderung des Z-Scores Körpergröße

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	Der Z-Score für die Körpergröße gibt an, ob der Patient im Vergleich zur durchschnittlichen Körpergröße, standardisiert für Alter und Geschlecht, normal groß,

kleiner oder größer ist. Der Z-Score bezeichnet dabei die Anzahl der Standardabweichungen, um die die Größe des Kindes vom Mittelwert abweicht. Ein Z-Score von -1 oder niedriger gibt an, dass der Patient kleiner ist, als der Durchschnitt. Der Z-Score wird anhand der Körpergröße in cm berechnet. Die Erhebung der Körpergröße erfolgte zu Baseline und dann alle zwei Wochen in den 24 Stunden vor jeder Infusion.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des Z-Score für Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Z-Scores Körpergröße in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Veränderung des Z-Scores Körpergröße – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder (N = 7)	
<i>Ausgangswert</i>				
n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Mittelwert (SD)	-2,283 (0,958)	-2,175 (0,955)	-2,015 (0,726)	-2,141 (0,840)

Woche 26				
n (%)	4 (100)	9 (100)	6 (85,7)	19 (95)
Mittelwert (SD)	-2,077 (0,965)	-2,101 (0,954)	-1,599 (0,588)	-1,937 (0,844)
LS Mean Change (SE) ^b [95 %-KI] ^b	0,206 [-0,347; 0,758]	0,074 [-0,158; 0,306]	0,484 [0,077; 0,890]	0,231 [0,060; 0,402]
p-Wert ^b	0,2502	0,4761	0,0298	0,0112
Woche 52				
n (%)	4 (100)	8 (88,9)	7 (100)	19 (95)
Mittelwert (SD)	-1,677 (1,003)	-1,930 (0,802)	-1,278 (0,539)	-1,637 (0,777)
LS Mean Change (SE) ^b [95 %-KI] ^b	0,606 [-0,159; 1,370]	0,371 [0,103; 0,639]	0,736 [0,405; 1,068]	0,555 [0,377; 0,733]
p-Wert ^b	0,0763	0,0148	0,0023	< 0,0001
a: Alterskohorten: Kleinkinder (Geburt < 6 Jahre), Kinder (6 - < 12 Jahre), Jugendliche (12 - < 18 Jahre)				
b: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.				
KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.				

In den Kohorten der Kleinkinder und Kinder zeigt sich zu Woche 52 eine signifikante Verbesserung des Z-Score der Körpergröße. In der Kohorte der Jugendlichen ist lediglich eine numerische Veränderung zu sehen, die keine statistische Signifikanz erreicht.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

In Abbildung 4–15 ist die Veränderung der patientenindividuellen Werte im Studienverlauf dargestellt. Die Tabelle mit den Werten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten findet sich im Studienbericht.

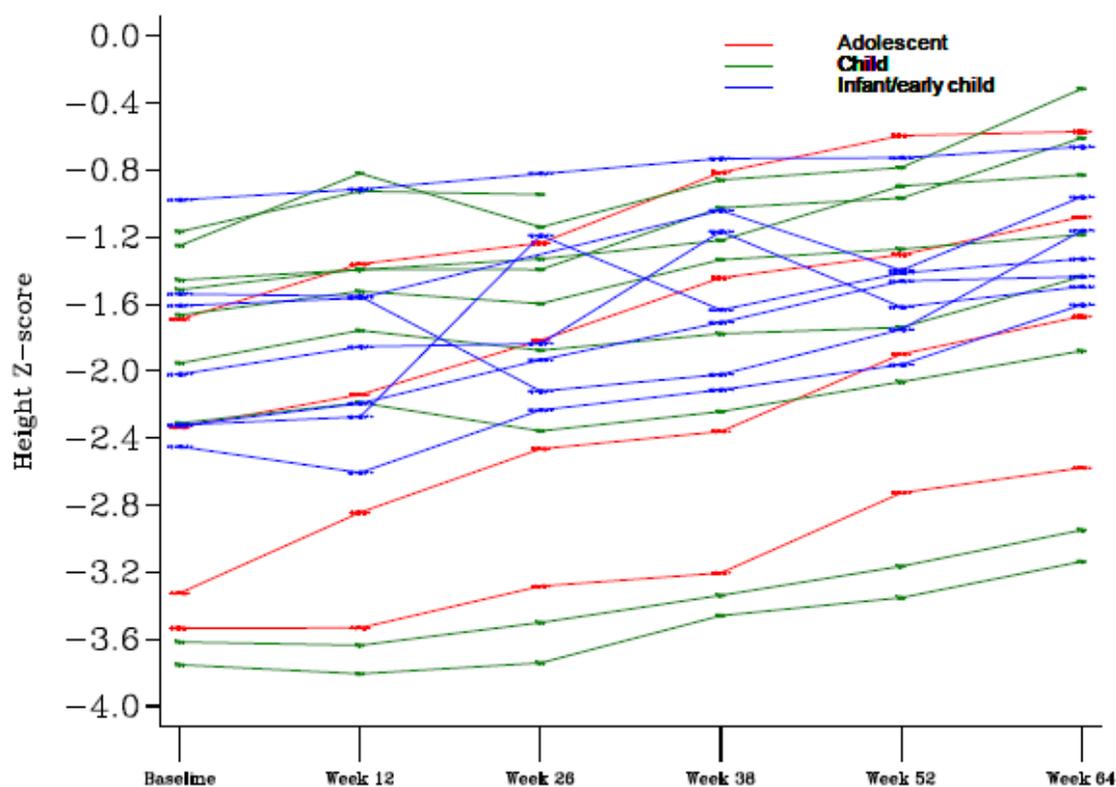


Abbildung 4–15: Patientenindividuelle Veränderung des Z-Scores Körpergröße von Baseline zu Woche 64

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.6 Morbidität: PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung der PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale*

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	Für den <i>Pediatric Quality of Life (PedsQL) Multidimensional Fatigue Scale</i> gibt es eine patientenberichtete Version und eine elternberichtete Version. Die patientenberichtete Version kann bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren eingesetzt werden. Die

elternberichtete Version wird bei Patienten ab 2 Jahre eingesetzt. Die PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* enthält drei Items welche auf einer fünfstufigen Skala bzw. einer dreistufigen Skala (für Kinder von 5 – 7 Jahre) bewertet werden. Die PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* wurde in der Studie zu Baseline, sowie zu Woche 26 und Woche 52 erhoben.

Darstellung im Dossier

- Veränderungen auf der PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* zum Ausgangswert zu Woche 26 und Woche 52

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.6.1 PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* – patientenberichtet (Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für die PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* (patientenberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)		
	Alterskohorte	Gesamt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	5 - 7 Jahre (N = 5)	8 - 12 Jahre (N = 7)	13 - < 18 Jahre (N = 3)	(N = 15)
Multidimensional Fatigue Scale - Gesamtscore				
Ausgangswert				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	66,3 (21,1)	75,2 (11,3)	76,9 (5,8)	73,5 (12,7)
Woche 26				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	72,3 (11,1)	86,9 (13,2)	82,9 (7,6)	81,9 (12,6)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	10,6 (3,4) [-32,5; 53,7]	11,7 (4,4) [0,4; 23,0]	6,0 (4,1) [-45,9; 58,0]	10,1 (2,7) [4,1; 16,1]
p-Wert ^a	0,1974	0,0448	0,3799	0,0034
Woche 52				
n (%)	3 (60)	6 (85,7) ^b	4 ^b	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	86,1 (9,9)	90,5 (9,5)	83,3 (6,9)	87,2 (8,8)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	17,9 (0,6) [10,3; 25,6]	12,0 (2,5) [5,1; 19,0]	11,8 (3,8) [-4,7; 28,3]	13,3 (2,0) [8,8; 17,8]
p-Wert ^a	0,0214	0,0084	0,0916	<0,0001
a: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.				
b: Ein Patient aus der Kohorte der 8 – 12-Jährigen wurde im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Kohorte der 13 – 18-Jährigen ausgewertet.				
KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> , SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life</i> .				

Für die Alterskohorte der 5- bis 7-Jährigen und für die Alterskohorte der 8- bis 12-Jährigen zeigt sich zu Woche 52 eine statistisch signifikante Veränderung auf der PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale*. In der Alterskohorte der 13- bis 18-Jährigen liegt zwar ebenfalls eine numerische Veränderung vor, allerdings ist diese nicht signifikant.

4.3.2.3.3.6.2 PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* – elternberichtet (Kinder und Jugendliche 2 – < 18 Jahre)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für die PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* (elternberichtet: Kinder und Jugendliche 2 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)					
	Alterskohorte				Gesamt (N = 19)
	Bis 4 Jahre (N = 4)	5 - 7 Jahre (N = 5)	8 - 12 Jahre (N = 7)	13 - < 18 Jahre (N = 3)	

Multidimensional Fatigue Scale - Gesamtscore					
Ausgangswert					
n (%)	4 (100)	5 (100)	6 (85,7)	3 (100)	18 (94,7)
Mittelwert (SD)	81,3 (4,3)	72,2 (17,8)	84,0 (7,5)	77,3 (15,2)	79,0 (12,1)
Woche 26					
n (%)	4 (100)	5 (100)	6 (85,7)	3 (100)	18 (94,7)
Mittelwert (SD)	91,3 (5,2)	71,3 (14,9)	84,0 (16,8)	64,8 (13,2)	78,9 (16,1)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	10,1 (3,1) [-3,3; 23,5]	-0,9 (7,5) [-24,7; 22,9]	-0,0 (7,6) [-21,2; 21,2]	-12,5 (10,8) [-149,4; 124,4]	-0,1 (3,8) [-8,2; 8,0]
p-Wert ^a	0,0839	0,9151	1,0000	0,4529	0,9822
Woche 52					
n (%)	4 (100)	5 (100)	5 (71,4) ^b	4 ^b	18 (94,7)
Mittelwert (SD)	90,6 (5,0)	81,4 (17,5)	91,7 (9,3)	82,3 (10,7)	86,8 (11,8)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	9,4 (1,3) [3,9; 14,8]	9,2 (5,4) [-7,9; 26,4]	8,1 (2,9) [-1,3; 17,4]	4,5 (6,6) [-23,7; 32,7]	7,9 (2,2) [3,2; 12,6]
p-Wert ^a	0,0178	0,1856	0,0708	0,5625	0,0027
a: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.					
b: Ein Patient aus der Kohorte der 8 – 12-Jährigen wurde im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Kohorte der 13 – 18-Jährigen ausgewertet.					
KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> , SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life</i> .					

Im Elternbericht der PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* zeigt sich in der Alterskohorte der Kinder bis vier Jahre eine signifikante Veränderung zu Woche 52. Für die anderen Alterskohorten liegt eine numerische Veränderung vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.7 Morbidität: PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Operationalisierung des PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire*

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	<p>Für den <i>Pediatric Quality of Life (PedsQL) Pediatric Pain Questionnaire</i> gibt es eine elternberichtete Version und eine patientenberichtete Version. Beide werden bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren eingesetzt. Die <i>PedsQL Pediatric Pain Questionnaire</i> enthält drei Items, von denen nur die Items <i>Grad des aktuellen Schmerzes</i> und <i>Grad des aktuellen Schmerzes</i> abgefragt werden. Die Items werden jeweils auf einer visuellen An Analogskala (VAS) abgefragt. Der <i>PedsQL Pediatric Pain Questionnaire</i> wurde in der Studie zu Baseline, sowie zu Woche 26 und Woche 52 erhoben.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderungen auf dem <i>PedsQL Pediatric Pain Questionnaire</i> zum Ausgangswert zu Woche 26 und Woche 52

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.7.1 PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* – patientenberichtet (Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre)

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* – (patientenberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte			Gesamt (N = 15)
	5 - 7 Jahre (N = 5)	8 - 12 Jahre (N = 7)	13 – < 18 Jahre (N = 3)	
Grad des aktuellen Schmerzes				
<i>Ausgangswert</i>				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	4,1 (7,2)	9,3 (8,1)	4,4 (6,9)
<i>Woche 26</i>				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	5,5 (9,7)	15,4 (28,5)	1,3 (2,3)	9,6 (20,9)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	7,3 (6,3) [-19,9; 34,6]	11,3 (11,8) [-18,9; 41,5]	-8,0 (1,5) [-27,1; 11,1]	5,9 (6,2) [-7,7; 19,6]
p-Wert ^a	0,3665	0,3812	0,1184	0,3608
<i>Woche 52</i>				
n (%)	2 (40)	6 (85,7)	3 (100)	11 (73,3)
Mittelwert (SD)	1,7 (2,9)	1,0 (2,4)	1,5 (3,0)	1,3 (2,5)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	2,5 (2,5) [-29,3; 34,3]	-0,5 (0,8) [-2,7; 1,7]	-7,3 (2,3) [-36,0; 21,3]	-1,8 (0,8) [-3,6; -0,1]
p-Wert ^a	0,5000	0,5673	0,1901	0,0442
Grad des schlimmsten Schmerzes				
<i>Ausgangswert</i>				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	1,0 (1,0)	11,9 (15,6)	20,7 (22,9)	11,4 (16,1)
<i>Woche 26</i>				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	1,8 (1,7)	32,6 (27,3)	6,7 (4,7)	18,2 (24,0)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	0,0 (NB) [NB; NB]	20,7 (9,3) [-3,1, 44,5]	-14,0 (2,6) [-46,5, 18,5]	7,9 (6,8) [-7,1, 22,9]
p-Wert ^a	-	0,0754	0,1151	0,2695
<i>Woche 52</i>				

n (%)	2 (40)	6 (85,7)	3 (100)	11 (73,3)
Mittelwert (SD)	26,7 (37,5)	2,2 (2,8)	13,3 (20,6)	11,2 (21,1)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	36,0 (0,0) [NB; NB]	-8,0 (1,2) [-11,2; -4,8]	-4,0 (14,6) [-189,8; 181,8]	1,1 (7,0) [-14,7; 16,9]
p-Wert ^a	-	0,0023	0,8300	0,8791

a: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.
KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; NB: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; PedsQL: *Pediatric Quality of Life*.

Die Veränderung auf der Skala *Grad des aktuellen Schmerzes* zu Woche 52 ist in keiner der Alterskohorten statistisch signifikant. Es liegt allerdings eine signifikante Veränderung für die Gesamtpopulation vor. In der Alterskohorte der 8- bis 12-Jährigen zeigt sich zu Woche 52 eine signifikante Veränderung auf der Skala *Grad des schlimmsten Schmerzes*. In den anderen Alterskohorten liegen numerische Veränderungen vor.

4.3.2.3.3.7.2 PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* – elternberichte (Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre)

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire* – (elternberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte			Gesamt (N = 15)
	5 - 7 Jahre (N = 5)	8 - 12 Jahre (N = 7)	13 - < 18 Jahre (N = 3)	
Grad des aktuellen Schmerzes				
<i>Ausgangswert</i>				
n (%)	5 (100)	6 (85,7)	3 (100)	14 (93,3)
Mittelwert (SD)	1,0 (1,4)	5,3 (12,6)	8,0 (13,9)	4,4 (9,9)
Woche 26				
n (%)	5 (100)	6 (85,7)	3 (100)	14 (93,3)
Mittelwert (SD)	0,4 (0,5)	18,7 (40,0)	5,3 (8,4)	9,3 (26,5)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	-0,6 (0,1) [-0,8; -0,4]	13,3 (18,1) [-36,9; 63,6]	-2,7 (0,4) [-7,9; 2,5]	4,9 (7,4) [-11,1; 21,0]
p-Wert ^a	0,0034	0,5024	0,0967	0,5159
Woche 52				
n (%)	4 (80)	5 (71,4)	3 (100)	12 (80)
Mittelwert (SD)	3,8 (7,5)	2,3 (5,2)	3,0 (5,2)	2,9 (5,5)

LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	2,5 (3,8) [-13,9; 18,9]	2,4 (0,0) [NB; NB]	-5,0 (0,0) [NB; NB]	0,6 (1,6) [-3,1; 4,2]
p-Wert ^a	0,5799	<0,0001	<0,0001	0,7303
Grad des schlimmsten Schmerzes				
<i>Ausgangswert</i>				
n (%)	5 (100)	6 (85,7)	3 (100)	14 (93,3)
Mittelwert (SD)	0,6 (0,9)	12,3 (22,8)	12,0 (20,8)	8,1 (17,3)
<i>Woche 26</i>				
n (%)	5 (100)	5 (71,4)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	1,8 (2,2)	18,6 (17,2)	32,7 (29,4)	15,4 (20,0)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	1,2 (0,8) [-1,3; 3,7]	3,8 (8,8) [-24,1; 31,7]	20,7 (16,7) [-192,0; 233,3]	6,7 (5,4) [-5,3; 18,7]
p-Wert ^a	0,2191	0,6944	0,4334	0,2444
<i>Woche 52</i>				
n (%)	4 (80)	5 (71,4)	3 (100)	12 (80)
Mittelwert (SD)	1,5 (2,4)	13,0 (30,4)	16,7 (16,0)	10,3 (21,6)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	0,8 (1,4) [-5,1; 6,6]	12,0 (0,6) [10,1; 13,9]	4,7 (13,1) [-161,3; 170,7]	6,4 (6,0) [-7,0; 19,8]
p-Wert ^a	0,6360	0,0003	0,7816	0,3121
a: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate. KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; NB: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life</i> .				

Für die Skala *Grad des aktuellen Schmerzes* liegt zu Woche 52 im in der Gesamtpopulation keine signifikante Veränderung vor. In den Alterskohorten der 8- bis 12-Jährigen und der 13- bis < 18-Jährigen kann kein Konfidenzintervall bestimmt werden. Der dazugehörige p-Wert kann daher nicht sinnvoll interpretiert werden. In der Kohorte der 8- bis 12-Jährigen zeigt sich zu Woche 52 eine signifikante Veränderung auf der Skala *Grad des schlimmsten Schmerzes*. In den anderen beiden Kohorten liegt lediglich ein numerischer Unterschied vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: PedsQL *Generic Core Scales* – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Operationalisierung der PedsQL *Generic Core Scales*

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	<p>Für die <i>Pediatric Quality of Life (PedsQL) Generic Core Scales</i> gibt es eine elternberichtete Version und eine patientenberichtete Version. Die patientenberichtete Version kann bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren eingesetzt werden. Die elternberichtete Version wird ab der Geburt eingesetzt. Der Patienten- und der Elternbericht für Patienten ab 5 Jahre umfassen jeweils vier Skalen mit insgesamt 23 Items. Der Elternbericht für Patienten von 2 bis 4 Jahre enthält 21 Items auf ebenfalls vier Skalen. Für Patienten von 1 bis 12 Monate enthält der Elternbericht fünf Skalen mit insgesamt 36 Items. Der Elternbericht für Patienten von 13 bis 24 Monate enthält neun weitere Items und somit insgesamt 45 Items. Alle Patienten- und Elternbericht welche auf einer fünfstufigen Skala (0 – 4) bewerte. Die PedsQL <i>Generic Core Scales</i> wurden in der Studie zu Baseline, sowie zu Woche 26 und Woche 52 erhoben.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des PedsQL-<i>Generic-Core-Scales</i>-Gesamtscore zum Ausgangswert zu Woche 26 und Woche 52

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PedsQL *Generic Core Scales* in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.8.1 PedsQL Generic Core Scales – patientenberichtet (Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre)

Tabelle 4-129: Ergebnisse für die PedsQL Generic Core Scales (patientenberichtet: Kinder und Jugendliche 5 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte			Gesamt (N = 15)
	5 - 7 Jahre (N = 5)	8 - 12 Jahre (N = 7)	13 – < 18 Jahre (N = 3)	
Generic Core Scales - Gesamtscore				
<i>Ausgangswert</i>				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	59,8 (10,5)	76,4 (10,2)	78,3 (9,5)	73,0 (11,9)
Woche 26				
n (%)	3 (60)	7 (100)	3 (100)	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	63,8 (10,7)	80,9 (7,9)	85,1 (5,6)	76,9 (11,7)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	1,8 (0,6) [-5,4; 8,9]	4,5 (2,7) [-2,4; 11,4]	6,9 (4,3) [-47,6; 61,4]	4,4 (2,1) [-0,1; 8,9]
p-Wert ^a	0,1961	0,1560	0,3548	0,0549
Woche 52				
n (%)	3 (60)	6 (85,7) ^b	4 ^b	13 (86,7)
Mittelwert (SD)	67,9 (7,8)	86,6 (9,5)	83,7 (8,1)	80,4 (11,5)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	4,7 (2,3) [-24,0; 33,3]	8,2 (2,2) [2,1; 14,2]	9,0 (2,5) [-2,0; 19,9]	7,6 (1,5) [4,2; 11,0]
p-Wert ^a	0,2870	0,0204	0,0720	0,0005
a: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.				
b: Ein Patient aus der Kohorte der 8 – 12-Jährigen wurde im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Kohorte der 13 – 18-Jährigen ausgewertet.				
KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> , SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life</i> .				

In der Alterskohorte der 8- bis 12-Jährigen zeigt sich zu Woche 52 eine signifikante Verbesserung im *Generic-Core-Scales*-Gesamtscore. In den anderen beiden Kohorten liegt

hingegen nur eine numerische Verbesserung vor. Für die Gesamtpopulation zeigt sich eine signifikante Verbesserung.

4.3.2.3.3.8.2 PedsQL *Generic Core Scales* – elternberichtet (Kinder und Jugendliche 2 – < 18 Jahre)

Tabelle 4-130: Ergebnisse für die PedsQL *Generic Core Scales* (elternberichtet: Kinder und Jugendliche 2 – < 18 Jahre) – Nicht vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DFI13803 (ASCEND-Peds)					
	Alterskohorte				Gesamt (N = 19)
	Bis 4 Jahre (N = 4)	5 - 7 Jahre (N = 5)	8 - 12 Jahre (N = 7)	13 – < 18 Jahre (N = 3)	
Generic Core Scales - Gesamtscore					
<i>Ausgangswert</i>					
n (%)	4 (100)	5 (100)	6 (85,7)	3 (100)	18 (94,7)
Mittelwert (SD)	82,9 (8,8)	59,9 (13,1)	71,7 (19,1)	70,3 (11,4)	70,7 (15,7)
<i>Woche 26</i>					
n (%)	4 (100)	5 (100)	6 (85,7)	3 (100)	18 (94,7)
Mittelwert (SD)	85,4 (2,0)	63,5 (15,9)	75,5 (21,4)	68,1 (6,0)	73,1 (16,4)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	2,5 (1,0) [-2,0; 7,0]	3,5 (7,0) [-18,8; 25,9]	3,8 (5,6) [-11,7; 19,3]	-2,2 (4,9) [-63,8; 59,5]	2,5 (2,7) [-3,2; 8,1]
p-Wert ^a	0,1374	0,6492	0,5338	0,7319	0,3739
<i>Woche 52</i>					
n (%)	4 (100)	5 (100)	5 (71,4) ^b	4 ^b	18 (94,7)
Mittelwert (SD)	90,2 (6,7)	71,7 (10,0)	82,8 (12,9)	83,7 (10,6)	81,6 (11,8)
LS Mean Change (SE) ^a [95 %-KI] ^a	7,3 (3,9) [-9,5; 24,0]	11,8 (4,5) [-2,4; 26,0]	7,0 (1,9) [0,8; 13,2]	17,7 (2,5) [7,0; 28,3]	10,8 (2,4) [5,6; 16,0]
p-Wert ^a	0,2019	0,0779	0,0365	0,0190	0,0004
a: Basierend auf einer Regression der absoluten oder prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.					
b: Ein Patient aus der Kohorte der 8 – 12-Jährigen wurde im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Kohorte der 13 – 18-Jährigen ausgewertet.					
KI: Konfidenzintervall, LS: <i>Least Squares</i> , SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, PedsQL: <i>Pediatric Quality of Life</i> .					

Im Elternbericht des *Generic-Core-Scales*-Gesamtscore zeigt sich zu Woche 52 für die Kohorten der 8- bis 12-Jährigen und der 13- bis < 18-Jährigen eine signifikante Verbesserung. In den anderen Alterskohorten zeigt sich eine numerische Verbesserung, welche statistisch nicht signifikant ist. Für die Gesamtpopulation liegt eine signifikante Verbesserung vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.9 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-131: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
DFI13803 (ASCEND-Peds)	<p>Als unerwünschte Ereignisse (UE) werden unerwünschte medizinischen Ereignisse bezeichnet, welche nach Verabreichung eines Arzneimittels bei einem Patienten auftreten. Dabei muss nicht unbedingt ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten des UE und der Behandlung bestehen. UE schließen anormale Laborbefunde mit ein.</p> <p>Die UE stellen den Endpunkt Sicherheit dar und die Erhebung dieses Endpunktes dient der Erfassung des Sicherheitsprofils des untersuchten Arzneimittels. Es wurden alle UE vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erfasst. Als schwerwiegende UE (SUE) waren Ereignisse definiert, welche eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignis führte zum Tod • Ereignis war lebensbedrohlich • Ereignis führte zur Hospitalisierung verlängerte eine bestehende Hospitalisierung • Ereignis endete mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung • Ereignis stellte einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie dar • Ereignis wird als medizinisch wichtig deklariert (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern) <p>Zur Klassifikation der UE wurde das <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) in der Version 23.1 herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle • Gesamtrate der UE und SUE • Darstellung der UE nach SOC und PT, für solche SOC und PT, die auch für die Erwachsenen in der ASCEND-Studie dargestellt werden* • Studienabbrüche aufgrund von UE
<p>*Aufgrund der geringen Patientenzahl erfüllen sehr viele SOC und PT das 10%-Kriterium (1 Ereignis = 11,1 %). Aus Gründen der Übersichtlichkeit und um einen Vergleich zu den Ereignishäufigkeiten bei den Erwachsenen in der ASCEND-Studie zu ermöglichen, werden die gleichen SOC und PT dargestellt, die auch für die ASCEND-Studie dargestellt wurden.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PedsQL Generic Core Scales in nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFI13803 (ASCEND-Peds)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der ASCEND-Peds handelt es sich um eine offene, nicht vergleichende Studie. Daher waren weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist demnach als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.3.9.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

Tabelle 4-133: Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

DFI13803 (ASCEND-Peds)				
	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder (N = 7)	
Todesfälle				
n (%)	In der Studie DFI13803 (ASCEND-Peds) traten keine Todesfälle auf.			
UE				
n (%)	4 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	20 (100%)
Schwere UE				
n (%)	1 (25.0%)	1 (11.1%)	1 (14.3%)	3 (15.0%)
Schwerwiegende UE				
n (%)	0	1 (11.1%)	4 (57.1%)	5 (25.0%)

Therapieabbrüche	
n (%)	In der Studie DF113803 (ASCEND-Peds) kam es nicht zu Therapieabbrüchen.
a: Alterskohorten: Kleinkinder (Geburt < 6 Jahre), Kinder (6 - < 12 Jahre), Jugendliche (12 - < 18 Jahre) N: Anzahl der Patienten in der Safety-Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Todesfälle und Therapieabbrüche werden in der ASCEND-Peds-Studie nicht beobachtet. Für alle Patienten wird mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Bei insgesamt drei Patienten liegen schwere UE vor und bei insgesamt fünf Patienten kommt es zu schwerwiegenden UE.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.9.2 UE nach SOC und PT

Tabelle 4-134: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

SOC bzw. PT	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder (N = 7)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
n (%)	3 (75,0)	9 (100)	7 (100)	19 (95,0)
<i>Bronchitis</i>				
n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (5,0)
<i>Gastroenteritis</i>				
n (%)	0	4 (44,4)	4 (57,1)	8 (40,0)
<i>Nasopharyngitis</i>				
n (%)	2 (50,0)	5 (55,6)	4 (57,1)	11 (55,0)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>				
n (%)	0	3 (33,3)	5 (71,4)	8 (40,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
n (%)	1 (25,0)	2 (22,2)	0	3 (15,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
n (%)	0	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20,0)
Psychiatrische Erkrankungen				
n (%)	0	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (10,0)

<i>Angst</i>				
n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems				
n (%)	3 (75,0)	6 (66,7)	1 (14,3)	10 (50,0)
<i>Schwindelgefühl</i>				
n (%)	1 (25,0)	2 (22,2)	0	3 (15,0)
<i>Kopfschmerzen</i>				
n (%)	2 (50,0)	5 (55,6)	1 (14,3)	8 (40,0)
<i>Migräne</i>				
n (%)	1 (25,0)	0	0	1 (5,0)
Augenerkrankungen				
n (%)	0	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)
Herzerkrankungen				
n (%)	0	0	1 (14,3)	1 (5,0)
Gefäßerkrankungen				
n (%)	1 (25,0)	1 (11,1)	0	2 (10,0)
<i>Hypotonie</i>				
n (%)	1 (25,0)	1 (11,1)	0	2 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
n (%)	3 (75,0)	8 (88,9)	5 (71,4)	16 (80,0)
<i>Husten</i>				
n (%)	2 (50,0)	7 (77,8)	5 (71,4)	14 (70,0)
<i>Epistaxis</i>				
n (%)	0	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20,0)
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>				
n (%)	1 (25,0)	3 (33,3)	2 (28,6)	6 (30,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
n (%)	3 (75,0)	8 (88,9)	7 (100)	18 (90,0)
<i>Abdominalschmerz</i>				
n (%)	0	5 (55,6)	1 (14,3)	6 (30,0)
<i>Schmerzen Oberbauch</i>				
n (%)	1 (25,0)	4 (44,4)	0	5 (25,0)
<i>Diarrhö</i>				
n (%)	2 (50,0)	5 (55,6)	4 (57,1)	11 (55,0)
<i>Übelkeit</i>				
n (%)	1 (25,0)	6 (66,7)	1 (14,3)	8 (40,0)
<i>Erbrechen</i>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

n (%)	2 (50,0)	6 (66,7)	4 (57,1)	12 (60,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
n (%)	2 (50,0)	7 (77,8)	4 (57,1)	13 (65,0)
<i>Pruritus</i>				
n (%)	1 (25,0)	3 (33,3)	0	4 (20,0)
<i>Ausschlag</i>				
n (%)	0	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
n (%)	1 (25,0)	5 (55,6)	3 (42,9)	9 (45,0)
<i>Arthralgie</i>				
n (%)	0	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15,0)
<i>Schmerz in einer Extremität</i>				
n (%)	0	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20,0)
<i>Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i>				
n (%)	0	1 (11,1)	0	0
<i>Myalgie</i>				
n (%)	0	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
n (%)	0	0	1 (14,3)	1 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
n (%)	1 (25,0)	8 (88,9)	7 (100)	16 (80,0)
<i>Ermüdung</i>				
n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (5,0)
<i>Fieber</i>				
n (%)	1 (25,0)	7 (77,8)	7 (100)	15 (75,0)
Untersuchungen				
n (%)	2 (50,0)	7 (77,8)	5 (71,4)	14 (70,0)
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>				
n (%)	0	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
n (%)	1 (25,0)	5 (55,6)	5 (71,4)	11 (55,0)
<i>Kontusion</i>				
n (%)	0	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30,0)
<i>Sturz</i>				
n (%)	0	4 (44,4)	2 (28,6)	6 (30,0)
<i>Schmerzen während eines Eingriffes</i>				
n (%)	0	1 (11,1)	0	1 (5,0)

a: Alterskohorten: Kleinkinder (Geburt < 6 Jahre), Kinder (6 - < 12 Jahre), Jugendliche (12 - < 18 Jahre)
 N: Anzahl der Patienten in der Safety-Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOC: *System Organ Class*; PT: *Preferred Term*; UE: unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-134 sind die UE nach SOC und PT aufgelistet, die ebenfalls in der ASCEND-Studie bei den erwachsenen Patienten beobachtet wurden. Beim Vergleich der Häufigkeiten der Ereignisse zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten liegen für die meisten SOCs und PTs ähnliche prozentuale Häufigkeiten vor. Aufgrund der wenigen Patienten in der ASCEND-Peds-Studie und des Fehlens eines Vergleichsarms ist eine Interpretation schwierig.

Die vollständige Auflistung aller UE, die in der ASCEND-Peds-Studie registriert wurden, findet sich im Studienbericht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.9.3 UE von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-135: UE von speziellem Interesse (UESI)

UESI	Alterskohorte ^a			Gesamt (N = 20)
	Jugendliche (N = 4)	Kinder (N = 9)	Kleinkinder (N = 7)	
Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen				
n (%)	0	6 (66,7)	5 (71,4)	11 (55,0)
Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen				
n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
DLT1^a				
n (%)	0	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (10,0)
DLT2^b				
n (%)	0	2 (22,2)	3 (42,9)	5 (25,0)
DLT3^c				
n (%)	0	0	1 (14,3)	1 (5,0)
<p>a: DLT1 = Jeder Anstieg von AST, ALT, Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 3-Fache des Baseline-Wertes und auf oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN).</p> <p>b: DLT2 = Jeder Anstieg von Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 1,5-Fache des Baseline-Wertes während AST oder ALT auf mehr als das 2-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) erhöht ist.</p> <p>c: DLT3 = Jeder Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 2-Fache des Baseline-Wertes einhergehend mit Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophile (> ULN).</p>				

ALT: Alanine Transaminase; AST: Aspartate Aminotransferase; DLT: Dosislimitierende Toxizität; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse.

Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen liegen nur in den Alterskohorten der Kinder und Kleinkinder vor. Die Raten in den beiden Kohorten sind vergleichbar. Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen zeigen sich für alle Patienten in allen Alterskohorten. Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen sind alle unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang zwischen Auftreten und Infusion besteht. Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen sind unerwünschten Ereignisse, die zwischen Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und bei denen ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang zwischen Infusion und Ereignis besteht. Ereignisse, die mehr als 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten, können nach Diskretion des Prüfarztes oder des Sponsors als algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen definiert werden.

Bei den drei Kategorien der dosislimitierenden Toxizität (DLT) zeigen sich für die Kohorte der Jugendlichen keine Ereignisse. In der Kohorte der Kinder tritt dosislimitierende Toxizität der Kategorie 1 (DLT 1) und 2 (DLT 2) auf. Alle drei Kategorien der dosislimitierenden Toxizität treten für die Kohorte der Kleinkinder auf. Die Raten der Ereignisse in DLT 1 und DLT 2 sind für die Kinder und die Kleinkinder vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellte mITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der ASCEND-Peds Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-136: Liste der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
DFI13803 (ASCEND-Peds)	[38]	ja [35-37]	[34]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die hier vorgelegte Nutzenbewertung von Olipudase alfa basiert auf den Ergebnissen der ASCEND-Studie. Bei der ASCEND-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, die damit als Evidenz der Stufe Ib einzuordnen ist. Das Verzerrungspotenzial für die gesamte Studie ist als niedrig einzustufen (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die in diesem Dossier dargestellte randomisierte Phase der Studie (*Primary Analysis Period*, PAP) beträgt 52 Wochen und ist damit geeignet, robuste Ergebnisse zur langfristigen Anwendung von Olipudase alfa zu liefern. Diese Ergebnisse sind geeignet, den Zusatznutzen von Olipudase alfa nachzuweisen.

In der ASCEND-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa im Vergleich zum Komparator Placebo + symptomatische Behandlung untersucht. Die in der Studie erhobenen Endpunkte lassen sich in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit einordnen. Die Mortalität wurde als Teil der Sicherheit erhoben. Für alle Endpunkte ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen (Abschnitte 4.3.1.3.1.1 – 4.3.1.3.1.13) und alle dargestellten Endpunkte sind als geeignet zu betrachten.

Durch die Anerkennung von Olipudase alfa als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

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 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.

Neben der ASCEND-Studie wurde die einarmige ASCEND-Peds-Studie unterstützend in diesem Dossier dargestellt. In der ASCEND-Peds-Studie wurde die Sicherheit von Olipudase alfa zur Behandlung von pädiatrischen Patienten unter 18 Jahre untersucht. Des Weiteren wurden explorative Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die in der ASCEND-Peds-Studie erhobenen Endpunkte lassen sich in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit einordnen. Die Mortalität wurde als Teil der Sicherheit erhoben. Da es sich bei ASCEND-Peds um eine einarmige, offene Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene (Abschnitt 4.3.2.3.2.2 sowie Abschnitte 4.3.2.3.3.1 - 4.3.2.3.3.9) als hoch einzustufen. Die Studie wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA für einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population herangezogen. Diesem Vorgehen folgend dient die ASCEND-Peds-Studie in diesem Dossier als Grundlage für die Übertragung des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population.

Die in diesem Dossier dargestellten mITT-Populationen der ASCEND- und der ASCEND-Peds-Studie entsprechen dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Ergebnisse der ASCEND-Studie besitzen eine hohe Aussagekraft und sind geeignet den Zusatznutzen von Olipudase alfa zur Behandlung von Patienten mit ASMD zu bewerten. Bei der ASCEND-Studie handelt es sich um eine RCT, allerdings ist die Patientenzahl aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sehr gering. Daher wird das Niveau der Aussagekraft mit *Hinweis* bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*
 - *Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Der saure-Sphingomyelinase-Mangel (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher die Patienten eine Vielzahl an neurologischen oder viszerale Manifestationen und Symptomen aufweisen. Durch die erniedrigte Aktivität der sauren Sphingomyelinase (*Acid Sphingomyelinase*, ASM) kommt es zu einer Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems z.B. in der Leber und der Milz [13]. In der Leber sind neben den Kupfferzellen auch die Hepatozyten betroffen. Die veränderten Zellen führen bei über 90% der Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, welche häufig gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie) [7]. Diese krankhafte Vergrößerung 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. Neben Leber und Milz ist die Lunge am häufigsten von der Akkumulation des Sphingomyelins betroffen. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt bei vielen Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung dazu. Gemeinsam bilden Leber- und Lungenerkrankungen die häufigsten Todesursachen bei ASMD-Patienten [20]. Aufgrund der hohen Morbidität der Patienten nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung auch die Lebensqualität der Patienten immer weiter ab.

Bisher existierte für die Behandlung von ASMD keine ursächliche Behandlungsoption und es fand lediglich eine symptomatische Behandlung der Patienten statt. Mit Olipudase alfa steht nun zum ersten Mal eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, welche an der Ursache der ASMD, der Akkumulation von Sphingomyelin, ansetzt. Olipudase alfa stellt eine Enzymersatztherapie zum Ersatz der körpereigenen ASM dar und bewirkt somit eine Normalisierung des Sphingomyelinabbaus.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung wurde zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa eine RCT durchgeführt. In dieser Studie wird Olipudase alfa mit Placebo + symptomatische Behandlung verglichen. Der in der ASCEND-Studie herangezogene Komparator (Placebo + symptomatische Behandlung) bildet die Standardtherapie ab, die vor Zulassung von Olipudase alfa für die Behandlung der Patienten zur Verfügung stand. Diese Standardtherapie würde der zVT für das Anwendungsgebiet von Olipudase alfa entsprechen.

Sie kann allerdings nicht als angemessene Vergleichstherapie angesehen werden, da Olipudase alfa die erste spezifische und kausale Therapie für Patienten mit ASMD darstellt.

In der ASCEND-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa für erwachsene Patienten ab 18 Jahre untersucht. Für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre liegt die einarmige ASCEND-Peds-Studie vor, in welcher primär die Sicherheit und explorativ auch die Wirksamkeit von Olipudase alfa untersucht wurde. Die ASCEND-Peds-Studie wird herangezogen, um den für die Erwachsenen nachgewiesenen Nutzen auf die pädiatrische Population zu übertragen.

Der Zusatznutzen von Olipudase alfa zur Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten wird anhand der in diesem Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Bei diesen handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Mortalität wurde in der ASCEND-Studie im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der ASCEND-Studie traten im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle auf, so dass sich für die Mortalität weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Olipudase alfa nachweisen lässt. Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit betrachtet.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität ist ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Olipudase alfa zu sehen. Der Zusatznutzen ergibt sich für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens, die prozentuale Veränderung der DL_{CO} und die prozentuale Veränderung des Lebervolumens.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa in Bezug auf die Veränderung des Milzvolumens. Durch die Behandlung mit Olipudase alfa verringert sich das Milzvolumen deutlich und der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 30 % zu Woche 52 ist unter der Behandlung mit Olipudase alfa deutlich höher als im Vergleichsarm. Die stark vergrößerte Milz der ASMD-Patienten ist ein primäres Krankheitszeichen der ASMD und ein Indikator für das Ausmaß der Sphingomyelinakkumulation nicht nur in der Milz, sondern auch in anderen Organen. Eine reduzierte Milzgröße ist ein Zeichen für eine reduzierte Sphingomyelinakkumulation und damit für eine Verminderung der pathologischen Prozesse, die einer ASMD zugrunde liegen. Damit spiegelt der Grad der Milzvergrößerung unmittelbar den Verlauf der Erkrankung und die Krankheitsschwere wider. Des Weiteren verursacht die stark vergrößerte Milz bei den Patienten verschiedene Symptome, wie z. B. Schmerzen im Abdomen, Probleme mit der Verdauung oder ein sichtbar vergrößertes Abdomen. Diese Symptome beeinträchtigen die Patienten sowohl auf physischer als auch auf psychologischer Ebene. Da es sich bei der Milzvergrößerung um ein schwerwiegendes Symptom handelt, ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen für Olipudase alfa vom Ausmaß *beträchtlich*.

Für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa. Auch die Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung der DL_{CO} um

mindestens 15 % erreichen, ist unter der Therapie mit Olipudase alfa statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm. Im Krankheitsverlauf entwickeln die meisten ASMD-Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung, die sich im Laufe der Zeit immer weiter verschlechtert. Diese geht insbesondere bei schwerem Krankheitsverlauf mit Husten, Atemproblemen, Atemnot, Schmerzen in der Brust und wiederkehrenden Atemwegsinfektionen einher. Das Vorliegen einer fortschreitenden interstitiellen Lungenerkrankung ist mit einer größeren Morbidität und einer höheren Mortalität verbunden und kann dazu führen, dass die Patienten dauerhaft auf Sauerstoffgabe angewiesen sind [5]. Die progressive Verschlechterung der interstitiellen Lungenerkrankung ist auch an der Abnahme der DL_{CO} zu erkennen. Eine stark verringerte DL_{CO} geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Eine Verbesserung der DL_{CO} repräsentiert demnach eine Verbesserung der interstitiellen Lungenerkrankung und damit eines schwerwiegenden Symptoms einer ASMD-Erkrankung. Es ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} ein Zusatznutzen von Olipudase alfa vom Ausmaß *beträchtlich*.

Die Verbesserung der Lungenfunktion zeigt sich nicht nur in der signifikanten Verbesserung der DL_{CO}, sondern auch im Item *Atemnot* des patientenberichteten Instruments (*Patient-reported Outcomes, PRO*) *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Hier zeigt sich zu Woche 52 eine signifikant größere Verbesserung im Olipudase-alfa-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Des Weiteren erfüllen signifikant mehr Patienten im Olipudase-alfa-Arm das Responsekriterium für das Item *Atemnot* (Wert muss 3, 2 oder 1 betragen) als im Placebo-Arm.

Für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens liegt ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa vor. Es zeigt sich eine deutliche Reduktion des Lebervolumens. Die vergrößerte Leber liegt bei den meisten Patienten in Verbindung mit der Milzvergrößerung vor (Hepatosplenomegalie). Die vergrößerte Leber stellt wie die vergrößerte Milz eine zentrale Krankheitsmanifestation der ASMD dar. Im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt die Vergrößerung der Leber auch deren Organfunktion. Bei stark fortgeschrittener Lebererkrankung bleibt betroffenen Patienten nur die Lebertransplantation. Lebererkrankungen stellen neben Lungenerkrankungen die häufigste Todesursache von ASMD-Patienten dar. Die Reduktion des Lebervolumens ist demnach für die Patienten mit einer Verringerung der Krankheitsschwere verbunden. Es ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens ein Zusatznutzen von Olipudase alfa vom Ausmaß *beträchtlich*.

Die Parameter Milzvolumen, Lebervolumen und DL_{CO} zeigen den Vorteil von Olipudase alfa und die Wirksamkeit auf die schwerwiegenden Symptome der ASMD. In den PROs *Brief Pain Inventory - Short Form* (BPI-SF), *Brief Fatigue Inventory* (BFI), *Splenomegaly Related Score* (SRS), FACIT-Dyspnea-Fragebogen, *Patient Global Impression of Symptom Severity* (PGIS), PGIC (außer Item *Atemnot*), EQ-5D-5L und SF-36 zeigen sich allerdings keine Unterschiede. Diese Fragebögen wurden bislang nicht für die Indikation validiert, so dass ihre psychometrische Eignung für Patienten mit ASMD unklar ist. Insbesondere beim SRS handelt es sich um einen neu entwickelten Fragebogen, dessen psychometrischen Eigenschaften noch unbekannt sind [39].

Des Weiteren war in der ASCEND-Studie für die patientenberichteten Endpunkte ein relativ starker Placeboeffekt zu beobachten, der vermutlich auf die allgemein engmaschigere Betreuung der Patienten in einer klinischen Studie zurückgeht und die Detektion der Effekte von Olipudase alfa erschwert. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Studie nicht für diese sekundären Endpunkte gepowert war und möglicherweise wegen der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass die Diagnose oftmals erst nach langer Zeit gestellt wird und die Patienten bereits Coping-Strategien entwickelt haben, um mit den Auswirkungen ihrer Erkrankung umzugehen. Bei diesen Patienten müssen möglicherweise stärkere Veränderungen vorliegen, damit sie diese Veränderungen auch als solche wahrnehmen.

Die randomisierte Phase der Studie (*Primary Analysis Period*, PAP), die in diesem Dossier berücksichtigt wurde, betrug 52 Wochen. Trotz signifikanter und klinisch relevanter Verbesserungen des Milzvolumens, der DL_{CO} und des Lebervolumens, liegen nach wie vor relevante Abweichungen von den Normwerten dieser Parameter vor. Es ist davon auszugehen, dass erst nach einer längeren Behandlungsdauer ein Grad der Besserung erreicht wird, der für den Patienten deutlich spürbar ist und so auch mit den hier eingesetzten PRO erfasst werden kann. Die in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds nach zwei Jahren erhobenen Daten der einarmigen Verlängerungsphasen zeigen, dass sich Milzvolumen, DL_{CO} und Lebervolumen weiter verbessern [40-42]. Die erwachsenen Patienten haben im Mittel nur noch eine leicht eingeschränkte DL_{CO} [41] und Leber- sowie Milzvolumen liegen im Mittel nur leicht oberhalb der Grenze zur leichten Vergrößerung (Milz: ≤ 5 MN, Leber: ≤ 1,25 MN) [42]. Bei den Kindern liegt die mittlere DL_{CO} nach zwei Jahren an der Grenze zum Normbereich [41], während Milz- und Lebervolumen im Mittel leicht oberhalb der Grenze zur leichten Vergrößerung liegen [40].

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in der ASCEND-Studie weder auf der psychischen noch auf der körperlichen Summenskala des SF-36 signifikante Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa. Es liegt demnach weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Olipudase alfa vor.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Verträglichkeit

Für die Gesamtrate der UE sowie der schwerwiegenden UE besteht weder ein Nachteil noch ein Vorteil von Olipudase alfa. Für die schweren UE und die SUE zeichnet sich ein numerischer Vorteil für Olipudase alfa ab.

Bei Betrachtung einzelner SOC und PT traten in der ASCEND-Studie Ereignisse aus verschiedenen SOC und PT auf. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten überschreiten viele Ereignisse die in der Dossiervorlage vorgegebenen Grenzen zur Darstellung einzelner SOC und PT. Viele Ereignisse traten im Placebo-Arm auf, und es lässt sich kein klares Muster zugunsten oder zuungunsten von Olipudase alfa erkennen. Vielmehr spiegeln die UE vermutlich die Auswirkungen der Grunderkrankung wider. Da zudem die Zahl der Patienten gering ist, ist eine Interpretation von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen auf der Ebene einzelner SOC oder PT nur schwer möglich.

In den einzelnen SOC und PTs zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Olipudase alfa in den PTs *Rachenreizung, Obstipation, Dyspepsie* und *Myalgie*. Allerdings ist für alle diese PTs ausschließlich die Risikodifferenz statistisch signifikant und keines der Ereignisse stellt ein schweres UE dar. Ein Unterschied zugunsten von Olipudase alfa zeigt sich in den PTs *Anämie, Angst, Schwindelgefühl, Migräne, Zahnschmerzen, Pruritus, Gelenkschwellung, Kontusion, Sturz* sowie in der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* und dem dazugehörigen PT *Dysmenorrhö*. Von den insgesamt drei Ereignissen im PT *Anämie* (alle im Placebo-Arm) stellt ein Ereignis ein schweres UE dar. Auch hier ist nur die Risikodifferenz statistisch signifikant. Für die anderen PTs und die SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* liegen ausschließlich UE milder oder moderater Ausprägung vor. Es ist bei den PTs jeweils die Risikodifferenz signifikant, bei der SOC *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* ist außerdem das *Odds Ratio* signifikant. Insgesamt kann bezüglich einzelner SOC und PT kein größerer oder geringerer Nutzen für Olipudase alfa abgeleitet werden.

Bei den UESI zeigt sich weder für die protokolldefinierten noch für die algorithmusdefinierten infusionsassoziierten Reaktionen ein Unterschied zugunsten oder zuungunsten von Olipudase alfa. Für die dosislimitierende Toxizität 1 (DLT 1) liegt ein Unterschied zuungunsten von Olipudase alfa vor, allerdings ist nur die Risikodifferenz signifikant. Für die dosislimitierende Toxizität 2 (DLT 2) und die dosislimitierende Toxizität 3 (DLT 3) liegt jeweils ein Unterschied zugunsten von Olipudase alfa vor, allerdings ist auch hier ausschließlich die Risikodifferenz signifikant. Insgesamt wird aus den UESI kein größerer oder geringerer Nutzen für Olipudase alfa abgeleitet.

In der Zusammenschau lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Olipudase alfa für die Kategorie Verträglichkeit ableiten.

Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre

Olipudase alfa ist ebenfalls für die Behandlung von pädiatrischen ASMD-Patienten unter 18 Jahre zugelassen. Die Zulassung beruht auf einem Evidenztransfer der unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.3.2.3 beschriebenen einarmigen ASCEND-Peds-Studie durchgeführt wurde. Dem Vorgehen der EMA folgend, wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre im Folgenden abgeleitet.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit ASMD

ASMD ist eine genetische Erkrankung, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen auf Veränderungen des *SMPD1*-Gens zurückzuführen sind, welche durch Mutationen hervorgerufen werden. Die verantwortlichen Mutationen liegen bei Geburt vor, dementsprechend liegen bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen die gleichen Mutationen vor. Ebenso wie die Ursache der ASMD ist die Pathophysiologie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten identisch. Aufgrund der verringerten Aktivität der ASM akkumuliert Sphingomyelin in den Zellen der Organgewebe und führt dort auf Dauer zu Schädigungen, welche die Organfunktion beeinträchtigen. Olipudase alfa als

Enzymersatztherapie ersetzt die fehlerhafte ASM, sodass das Sphingomyelin abgebaut werden kann. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Aufgrund der gleichen Ursache und Pathophysiologie der Erkrankung und des gleichen Wirkmechanismus von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ist eine Übertragung des Zusatznutzens bei Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche prinzipiell möglich [2]. Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit abgeleitet.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität lassen sich für die Endpunkte *Prozentuale Veränderung des Milzvolumens*, *Prozentuale Veränderung der DL_{CO}* und *Prozentuale Veränderung des Lebervolumens* statistisch signifikante Verbesserungen zu Woche 52 beobachten. Das Ausmaß der Reduktion des Milzvolumens in der pädiatrischen Population ist vergleichbar mit der Reduktion bei den Erwachsenen. Für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigt sich bei den pädiatrischen Patienten eine noch deutlichere Verbesserung als bei den Erwachsenen. Dasselbe gilt für die Reduktion des Lebervolumens. Dadurch wird gezeigt, dass die in der Studie ASCEND-Peds gezeigten Effekte in dieselbe Richtung wie in der Studie ASCEND weisen und in der Größenordnung mindestens vergleichbar sind. Dementsprechend ergibt sich auch in der pädiatrischen Population ein Zusatznutzen für Olipudase alfa vom Ausmaß *beträchtlich*. Zusätzlich kann darauf verwiesen werden, dass sich bei den Kindern eine signifikante Verbesserung des Z-Scores Körpergröße und damit eine signifikante Verbesserung des Wachstums zeigt. Dies deutet auf einen weiteren relevanten Nutzen bei den Kindern hin.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der ASCEND-Peds-Studie zeigen sich signifikante Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserungen zeigen sich insbesondere für die Alterskohorte der 8 – 12-Jährigen. Im Vergleich dazu wird bei den Erwachsenen in der ASCEND-Studie keine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht, es ist allerdings eine numerische Verbesserung zu sehen. Die Ergebnisse der beiden Studien weisen demnach in dieselbe Richtung. Da die Ergebnisse bei den Erwachsenen keine statistische Signifikanz aufweisen, wird nicht von einem größeren oder geringeren Nutzen für Olipudase alfa ausgegangen.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Verträglichkeit

Der Anteil der Patienten in der ASCEND-Peds-Studie mit unerwünschtem Ereignis entspricht dem der Studie ASCEND. Ebenso ist der Anteil der Patienten mit schweren UE und schwerwiegenden UE zwischen den beiden Studien vergleichbar. Die geringe Zahl an Patienten macht eine Interpretation der UE jedoch schwierig. Beim Vergleich der Ereignisse aus jenen SOCs und PTs, die in beiden Studien auftraten, zeigen sich ähnliche Häufigkeiten. Ebenso sind die Häufigkeiten der Ereignisse aus der Kategorie UESI zwischen den pädiatrischen und den erwachsenen Patienten vergleichbar. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Verträglichkeit von Olipudase alfa bei pädiatrischen Patienten der bei erwachsenen Patienten entspricht. Im European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-

Agentur (EMA) wird berichtet, dass bei den am häufigsten berichteten UE der Anteil an pädiatrischen Patienten höher war als der erwachsener Patienten. Dennoch bewertet die EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis sowohl für Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene positiv [2]. Dementsprechend wird für die Behandlung mit Olipudase alfa weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen für die pädiatrische Population abgeleitet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellten mITT-Populationen der ASCEND- und der ASCEND-Peds-Studie entsprechen dem Anwendungsgebiet von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa

Olipudase alfa stellt die erste ursächliche Therapie für ASMD dar. Vor der Zulassung von Olipudase alfa konnten die Patienten ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Die in diesem Dossier beschriebene RCT (ASCEND) zeigt eine signifikante Verringerung von Milz- und Lebertumoren und eine signifikante Verbesserung der DL_{CO} durch die Therapie mit Olipudase alfa. Aufgrund der gleichen Ursache und Pathophysiologie der Erkrankung und des gleichen Wirkmechanismus von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten sind die Ergebnisse der ASCEND-Studie auf die pädiatrische Population übertragbar. Die Ergebnisse der pädiatrischen Patienten in der ASCEND-Peds-Studie weisen in die gleiche Richtung und bestätigen somit die Ergebnisse der Erwachsenen.

Für Olipudase alfa liegt sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten in der Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. In der Kategorie Verträglichkeit lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen ableiten. Insbesondere ist auf den beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten *prozentuale Veränderung des Milzvolumens*, *prozentuale Veränderung der DL_{CO}* und *prozentuale Veränderung des Lebertumors* hinzuweisen. Diese Endpunkte stellen schwerwiegende und krankheitsdefinierende Parameter dar und sind als patientenrelevant einzustufen. Zu Woche 52 lässt sich eine deutliche Verbesserung dieser Krankheitsmanifestationen zeigen, was eine Reduzierung der Krankheitslast impliziert. Daher lässt sich für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B ein *Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen* ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	<i>Hinweis</i> für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die Studie ASCEND-Peds (DFI13803) wurde im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) ergänzend dargestellt, da es sich bei dieser Studie um eine zulassungsbegründende Studie handelt, die von der EMA für einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population herangezogen wurde [2]. Dem Vorgehen der EMA folgend, wurde die ASCEND-Peds-Studie dargestellt, um den Zusatznutzen von Olipudase alfa in der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population zu übertragen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁴, Molenberghs 2010²⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁴ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Xenpozyme® (Olipudase alfa); Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. 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.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
4. 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.
5. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP (2013): Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease. *Genetics in Medicine*; 15(8):618-23.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. (2013): Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*; 49(8):343-53.
 17. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T (2015): Minimum clinically important difference in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide among patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Copd*; 12(1):31-7.
 18. Punjabi NM, Shade D, Patel AM, Wise RA (2003): Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest*; 123(4):1082-9.
 19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. (2005): Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*; 26(5):948-68.
 20. 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.
 21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2021): A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASCEND).
 22. Choi SW, Victorson DE, Yount S, Anton S, Cella D (2011): Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient-reported dyspnea severity and related functional limitations. *Value Health*; 14(2):291-306.
 23. Cleeland CS (2002): Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl*; 91(439):43-7.
 24. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*; 62(8):857-64.

25. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*; 338:b1147.
26. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
27. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
28. 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.
29. Genzyme, a Sanofi Company (2013): DFI12712 2015-000371-26 (EudraCT Number) U1111-1142-5963 (Other Identifier: UTN) - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Repeat-dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02004691). Stand des Eintrags: 24.05.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02004691>
30. Genzyme Corporation (2015): DFI12712 - A phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency - EU-CTR (2015-000371-26). [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000371-26
31. Genzyme, a Sanofi Company (2013): U1111-1142-5963 2015-000371-26 DFI12712 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Repeat-dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (NCT02004691). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004691>
32. Statistisches Bundesamt [Destatis] (2017): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=47167126&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
33. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985): Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*; 27(5):335-71.
34. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, et al. (2021): One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*; 23(8):1543-50.
35. Genzyme, a Sanofi Company (2014): DFI13803 U1111-1160-6469 (Other Identifier: UTN) - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Olipudase Alfa in Pediatric Patients Aged <18 Years With Acid Sphingomyelinase Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02292654). Stand des Eintrags: 23.03.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02292654>

36. Genzyme Corporation (2015): DFI13803 - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Pediatric Patients Aged <18 Years With Acid Sphingomyelinase Deficiency - EU-CTR (2014-003198-40). [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003198-40
37. Genzyme, a Sanofi Company (2014): U1111-1160-6469 DFI13803 - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Olipudase Alfa in Pediatric Patients Aged - WHO ICTRP (NCT02292654). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292654>
38. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020): A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency (ASCEND-Peds).
39. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2021): CTD 2.5 CLINICAL OVERVIEW (ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY) - olipudase alfa (GZ402665).
40. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Mengel E, Scarpa M, Witters P, et al. (2022): Continued improvement in pulmonary, visceral, biomarker and growth outcomes in children with chronic acid sphingomyelinase deficiency treated with olipudase alfa enzyme replacement therapy: 2-year results of ASCEND-Peds. *Molecular genetics and metabolism*; 135(2):S37.
41. Scarpa M, Diaz GA, Giugliani R, Lachmann R, Wasserstein MP, Berger KI, et al. Continued improvement in pulmonary outcomes in 3 clinical trials of olipudase alfa in children and adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency treated for 2 to 6.5 years. *Molecular genetics and metabolism*; 2022/02/01/2022. p. S108.
42. 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):S126-S7.
43. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.08.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 August 08	
Suchfilter	Suchfilter für RCT nach Wong [43]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	186
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	196
3	Niemann-Pick.mp.	6957
4	1 OR 2 OR 3	7029
5	"Olipudase alfa".mp.	52
6	Xenpozyme.mp.	1
7	GZ402665.mp.	0
8	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	25
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	67
10	random*.tw	1818403
11	placebo*.mp.	498781
12	double-blind*.tw.	232403
13	10 OR 11 OR 12	2087486
14	4 AND 9 AND 13	8

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to August 08, 2022	
Datum der Suche	09.08.2022	
Zeitsegment	1946 to 2022 August 08	
Suchfilter	Suchfilter für RCT nach Wong [43][
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	85
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	103
3	Niemann-Pick.mp.	4541
4	1 OR 2 OR 3	4590
5	"Olipudase alfa".mp.	16
6	Xenpozyme.mp.	1
7	GZ402665.mp.	0

8	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	16
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	24
10	randomized controlled trial.pt.	574797
11	randomized.mp.	963039
12	placebo.mp.	235701
13	10 OR 11 OR 12	1029714
14	4 AND 9 AND 13	1

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	09.08.2022	
Zeitsegment	Uneingeschränkt	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD	18
2	"acid sphingomyelinase deficiency"	12
3	Niemann-Pick	85
4	#1 OR #2 OR #3	92
5	"Olipudase alfa"	10
6	Xenpozyme	0
7	GZ402665	1
8	"recombinant human acid sphingomyelinase"	2
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	11
10	#4 AND #9	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.08.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 August 08	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	186
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	196
3	Niemann-Pick.mp.	6957
4	1 OR 2 OR 3	7029
5	child*.mp.	2996102
6	p?ediatric.mp.	650080
7	adolescent*.mp.	1773378
8	5 OR 6 OR 7	3901422
9	4 AND 8	1500
10	"Olipudase alfa".mp.	52
11	Xenpozyme.mp.	1
12	GZ402665.mp.	0
13	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	25
14	10 OR 11 OR 12 OR 13	67
15	9 AND 14	25

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to August 08, 2022	
Datum der Suche	09.08.2022	
Zeitsegment	1946 to 2022 August 08	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	85
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	103
3	Niemann-Pick.mp.	4541
4	1 OR 2 OR 3	4590
5	child*.mp.	2646442
6	p?ediatric.mp.	412786

7	adolescent*.mp.	2249167
8	5 OR 6 OR 7	3867672
9	4 AND 8	1002
10	"Olipudase alfa".mp.	16
11	Xenpozyme.mp.	1
12	GZ402665.mp.	0
13	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	16
14	10 OR 11 OR 12 OR 13	24
15	9 AND 14	10

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	09.08.2022	
Zeitsegment	Uneingeschränkt	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD	18
2	“acid sphingomyelinase deficiency”	12
3	Niemann-Pick	85
4	#1 OR #2 OR #3	92
5	child*	199122
6	p*diatric	58651
7	adolescent*	149951
8	#5 OR #6 OR #7	303288
9	#4 AND #8	35
10	"Olipudase alfa"	10
11	Xenpozyme	0
12	GZ402665	1
13	"recombinant human acid sphingomyelinase"	2
14	#5 OR #6 OR #7 OR #8	11
15	#9 AND #14	6

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	09.08.2022
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(Niemann-Pick AND NOT Type C OR ASMD OR "acid sphingomyelinase deficiency") AND ("Olipudase alfa" OR GZ402665 OR "recombinant human acid sphingomyelinase" OR Xenpozyme)
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	09.08.2022
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	((Niemann-Pick AND NOT Type C) OR ASMD OR "acid sphingomyelinase deficiency") AND ("Olipudase alfa" OR GZ402665 OR "recombinant human acid sphingomyelinase" OR Xenpozyme)
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	09.08.2022
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(Niemann-Pick OR ASMD OR "acid sphingomyelinase deficiency") AND ("Olipudase alfa" OR GZ402665 OR "recombinant human acid sphingomyelinase" OR Xenpozyme)
Treffer	12

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die in Anhang 4-B1 dokumentierte Suchstrategie schließt die Suche nach weiteren Untersuchungen mit pädiatrischen Patienten bereits mit ein.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT05359276	Sanofi (2022): OBS17422 - Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD): Data Analysis of Adult and Pediatric Patients on Early Access to Olipudase Alfa in France - ClinicalTrials.gov (NCT05359276). Stand des Eintrags: 14.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05359276	A5
2	NCT04877132	Sanofi (2021): NONE - Compassionate Use Program for Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients With Chronic Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - ClinicalTrials.gov (NCT04877132). Stand des Eintrags: 07.05.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04877132	A5
3	NCT01722526	Genzyme, a Sanofi Company (2012): DFI13412 2012-003542-32 (EudraCT Number) SPHINGO00812 (Other Identifier: Genzyme) - An Open-label, Multicenter, Ascending Dose Study of the Tolerability and Safety of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - ClinicalTrials.gov (NCT01722526). Stand des Eintrags: 30.07.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01722526	A5
4	NCT02004704	Genzyme, a Sanofi Company (2013): LTS13632 2013-000051-40 (EudraCT Number) U1111-1141-65868 (Other Identifier: (UTN)) - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02004704). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02004704	A5
5	NCT02292654	Genzyme, a Sanofi Company (2014): DFI13803 U1111-1160-6469 (Other Identifier: UTN) - A Phase 1/2, Multi-Center,	A5

		Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Olipudase Alfa in Pediatric Patients Aged <18 Years With Acid Sphingomyelinase Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02292654). Stand des Eintrags: 23.03.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02292654	
6	NCT00410566	Genzyme, a Sanofi Company (2006): SPHINGO00605 - A Phase I, Single-Center, Single Dose, Dose Escalation Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - ClinicalTrials.gov (NCT00410566). Stand des Eintrags: 19.03.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00410566	A5
EU-CTR			
7	2010-023953-12	Genzyme Corporation (2013): DFII2712 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label, Repeat Dose, Dose-Comparison Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - EU-CTR (2010-023953-12). [Zugriff: 21.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023953-12	A6
8	2014-003198-40	Genzyme Corporation (2015): DFII3803 - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Pediatric Patients Aged <18 Years With Acid Sphingomyelinase Deficiency - EU-CTR (2014-003198-40). [Zugriff: 21.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003198-40	A5
9	2013-000051-40	Genzyme Corporation (2018): LTS13632 - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - EU-CTR (2013-000051-40). [Zugriff: 21.06.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000051-40	A5
ICTRP			
10	NCT05359276	Sanofi (2022): OBS17422 - Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD): Data Analysis of Adult and Pediatric Patients on Early Access to Olipudase Alfa in France - WHO ICTRP (NCT05359276). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05359276	A5
11	JPRN-jRCT2031210279	Tanaka Tomoyuki (2021): - An open label interventional single-patient study to evaluate the safety of olipudase alfa enzyme replacement therapy for the patient in Japan with acid	A5

		sphingomyelinase deficiency (ASMD) who has completed Study DFI12712 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031210279). Stand des Eintrags: 02.12.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210279	
12	NCT04877132	Sanofi (2021): RHASHC09706 - Compassionate Use Program for Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients With Chronic Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - WHO ICTRP (NCT04877132). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877132	A5
13	2014-003198-40	Genzyme Corporation (2014): 2014-003198-40-GB DFI13803 - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Pediatric Patients Aged - WHO ICTRP (2014-003198-40). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003198-40-IT	A5
14	2014-003198-40	Genzyme Corporation (2014): DFI13803 NCT02292654 - A phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients Aged - WHO ICTRP (2014-003198-40). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003198-40-GB	A5
15	NCT02292654	Genzyme, a Sanofi Company (2014): DFI13803 U1111-1160-6469 - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Olipudase Alfa in Pediatric Patients Aged - WHO ICTRP (NCT02292654). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292654	A5
16	NCT02004704	Genzyme, a Sanofi Company (2013): 2013-000051-40 LTS13632 U1111-1141-65868 - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (NCT02004704). Stand des Eintrags: 01.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004704	A5
17	2010-023953-12	Genzyme Corporation (2013): DFI12712 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label, Repeat Dose, Dose-Comparison Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (2010-023953-12). Stand des	A5

		Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023953-12-GB	
18	2013-000051-40	Genzyme Corporation (2013): LTS13632 - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (2013-000051-40). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000051-40-GB	A5
19	NCT01722526	Genzyme, a Sanofi Company (2012): 2012-003542-32 DFI13412 SPHINGO00812 - An Open-label, Multicenter, Ascending Dose Study of the Tolerability and Safety of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - WHO ICTRP (NCT01722526). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722526	A5
20	NCT00410566	Genzyme, a Sanofi Company (2006): SPHINGO00605 - A Phase I, Single-Center, Single Dose, Dose Escalation Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - WHO ICTRP (NCT00410566). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410566	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT05359276	Sanofi (2022): OBS17422 - Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD): Data Analysis of Adult and Pediatric Patients on Early Access to Olipudase Alfa in France - ClinicalTrials.gov (NCT05359276). Stand des Eintrags:	A4

		14.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05359276	
2	NCT04877132	Sanofi (2021): NONE - Compassionate Use Program for Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients With Chronic Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - ClinicalTrials.gov (NCT04877132). Stand des Eintrags: 07.05.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04877132	A4
3	NCT01722526	Genzyme, a Sanofi Company (2012): DFI13412 2012-003542-32 (EudraCT Number) SPHINGO00812 (Other Identifier: Genzyme) - An Open-label, Multicenter, Ascending Dose Study of the Tolerability and Safety of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - ClinicalTrials.gov (NCT01722526). Stand des Eintrags: 30.07.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01722526	A1
4	NCT02004704	Genzyme, a Sanofi Company (2013): LTS13632 2013-000051-40 (EudraCT Number) U1111-1141-65868 (Other Identifier: (UTN)) - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02004704). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02004704	A1
5	NCT02004691	Genzyme, a Sanofi Company (2013): DFI12712 2015-000371-26 (EudraCT Number) U1111-1142-5963 (Other Identifier: UTN) - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Repeat-dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - ClinicalTrials.gov (NCT02004691). Stand des Eintrags: 24.05.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02004691	A1
6	NCT00410566	Genzyme, a Sanofi Company (2006): SPHINGO00605 - A Phase I, Single-Center, Single Dose, Dose Escalation Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - ClinicalTrials.gov (NCT00410566). Stand des Eintrags: 19.03.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00410566	A1
EU-CTR			
7	2015-000371-26	Genzyme Corporation (2015): DFI12712 - A phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency - EU-CTR (2015-000371-26). [Zugriff: 09.08.2022]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000371-26	
8	2013-000051-40	Genzyme Corporation (2018): LTS13632 - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - EU-CTR (2013-000051-40). [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000051-40	A1
9	2010-023953-12	Genzyme Corporation (2013): DF112712 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label, Repeat Dose, Dose-Comparison Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - EU-CTR (2010-023953-12). [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023953-12	A1
ICTRP			
10	NCT05359276	Sanofi (2022): OBS17422 - Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD): Data Analysis of Adult and Pediatric Patients on Early Access to Olipudase Alfa in France - WHO ICTRP (NCT05359276). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05359276	A4
11	JPRN-jRCT2031210279	Tanaka Tomoyuki (2021): - An open label interventional single-patient study to evaluate the safety of olipudase alfa enzyme replacement therapy for the patient in Japan with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) who has completed Study DF112712 - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031210279). Stand des Eintrags: 02.12.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210279	A1
12	NCT04877132	Sanofi (2021): RHASHC09706 - Compassionate Use Program for Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients With Chronic Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - WHO ICTRP (NCT04877132). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04877132	A4
13	2014-003198-40	Genzyme Corporation (2014): 2014-003198-40-GB DF113803 - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Pediatric Patients Aged - WHO ICTRP (2014-003198-40). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003198-40-IT	A6
14	2014-003198-40	Genzyme Corporation (2014): DF113803 NCT02292654 - A phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to	A6

		evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients Aged - WHO ICTRP (2014-003198-40). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003198-40-GB	
15	NCT02004691	Genzyme, a Sanofi Company (2013): 2015-000371-26 DFI12712 U1111-1142-5963 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Repeat-dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (NCT02004691). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004691	A1
16	NCT02004704	Genzyme, a Sanofi Company (2013): 2013-000051-40 LTS13632 U1111-1141-65868 - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (NCT02004704). Stand des Eintrags: 01.06.2022. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004704	A1
17	2010-023953-12	Genzyme Corporation (2013): DFI12712 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label, Repeat Dose, Dose-Comparison Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (2010-023953-12). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023953-12-GB	A1
18	2013-000051-40	Genzyme Corporation (2013): LTS13632 - A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency - WHO ICTRP (2013-000051-40). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000051-40-GB	A6
19	NCT01722526	Genzyme, a Sanofi Company (2012): 2012-003542-32 DFI13412 SPHINGO00812 - An Open-label, Multicenter, Ascending Dose Study of the Tolerability and Safety of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - WHO ICTRP (NCT01722526). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722526	A1
20	NCT00410566	Genzyme, a Sanofi Company (2006): SPHINGO00605 - A Phase I, Single-Center, Single Dose, Dose Escalation Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in	A1

		Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) - WHO ICTRP (NCT00410566). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410566	
--	--	--	--

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.3 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 4-138 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 4-138 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI12712 (ASCEND)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Olipudase alfa bei erwachsenen Patienten mit <i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i> (ASMD) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Olipudase alfa • Untersuchung der Wirkung von Olipudase alfa auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit parallelen Studienarmen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>01. Februar 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung des dritten Studienarms (Olipudase-alfa-Dosis = 1,0 mg / kg) aus der Studie und Änderung des Verteilungsverhältnisses von 2:1:2 auf 1:1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Erhöhung der geplanten Anzahl Patienten pro Studienarm von 14 auf 18. Um eine erhebliche Vergrößerung der gesamten Studienpopulation zu verhindern, wurde der Studienarm Olipudase-alfa-Dosis = 1,0 mg / kg gestrichen • Einschlusskriterium $SRS \geq 5$ hinzugefügt <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Erhöhung der statistischen Power der Auswertung des Endpunktes „Veränderung des SRS zu Woche 52“. • Einschlusskriterium Empfängnisverhütung präzisiert <p><u>08. Februar 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Kriterien für das Vorliegen von dosislimitierender Toxizität (DLT) <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Es werden möglicherweise Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen aufgrund von ASMD abnormale Leberfunktionstests (LFTs) vorliegen. Bei diesen Patienten könnte aufgrund der Schwankungen in den LFTs fälschlicherweise als DLT klassifiziert werden. Die Änderung der Kriterien trägt diesem Umstand Rechnung. • Begleitmedikation: Hinzufügen von Empfehlungen bzgl. der konkomitanten Anwendung von kationischen amphiphilen Antihistaminika <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Diese Medikamente werden häufig angewandt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Überwachung von Tabakgebrauch hinzugefügt <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Untersuchung möglicher Effekte auf Lungenerkrankungen, die mit ASMD zusammenhängen. <p><u>24. August 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des Ausschlusskriteriums „Vorerkrankungen“ <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Die Ausnahme vom Ausschlusskriterium „Krebserkrankungen (diagnostiziert in den letzten 5 Jahren)“ bezog sich ursprünglich nur auf Patienten mit Basalzellkarzinom. Nach der Anpassung gilt die Ausnahme für alle Patienten mit nicht-melanozytären Hautkrebs. • Redaktionelle Änderungen am Ausschlusskriterium „Vorerkrankungen“ <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Vereinfachung der Sprache <p><u>26. Januar 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium Leberzirrhose gestrichen <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Leberzirrhose war ursprünglich ein Ausschlusskriterium, da vermutete wurde, dass durch die Abbauprodukte von ASM, die durch die Behandlung mit Olipudase alfa entstehen, eine bestehende Leberfibrose sich schneller zu einer Leberzirrhose entwickeln könnte. Diese Vermutung konnte in Langzeituntersuchungen nicht bestätigt werden. Daher war Leberzirrhose nicht länger ein Ausschlusskriterium. • Redaktionelle Änderungen an den Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Verwendung eindeutigerer Sprache <p><u>18. September 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Redaktionelle Änderungen: Änderung von Formulierungen und Verwendung eindeutigerer Sprache <p><u>05. Dezember 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Redaktionelle Änderungen: Änderung von Formulierungen und Verwendung eindeutigerer Sprache <p><u>12. August 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Redaktionelle Änderungen: Änderung von Formulierungen und Verwendung eindeutigerer Sprache <p><u>15. April 2020</u></p> <p>Anpassung aufgrund der COVID-19-Pandemie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit zur Heiminfusion hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Ermöglichen der Weiterbehandlung mit Olipudase alfa im Fall von Maßnahmen, die im Rahmen der COVID-10-Pandemie durchgeführt werden. • Hinzufügen eines Fragebogens zur Heiminfusion <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Erfassung der Erfahrung der Patienten mit der Heiminfusion • Hinzufügen einer Liste von Eignungsvoraussetzungen für die Heiminfusion <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Erfassung der Eignung der Patienten für Heiminfusion und Hinweise zu Sicherheitsmaßnahmen • Anpassung der Beobachtungszeit nach der Infusion von 3 auf 1 Stunde <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Anpassung entsprechend der Beobachtungszeit in anderen Studien • Dosisanpassung nach verpasster Dosis: Bekam der Patient vor Behandlungsunterbrechung eine Dosis von 0,6 mg / kg und verpasste 3 oder mehr Dosen, beginnt die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 0,3 mg / kg. <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Sicherere Wiederaufnahme der Behandlung nach 3 oder mehr verpassten Dosen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung • Männliche und weibliche Patienten, mindestens 18 Jahre alt • Ein dokumentierter Mangel an saurer Sphingomyelinase (nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten) in Verbindung mit einer klinischen Diagnose, die ASMD Typ B entspricht. • Eine DL_{CO} von ≤ 70 % vom Sollwert • Ein Milzvolumen von ≥ 6 MN. Patienten, bei denen bereits ein Teil der Milz in einer Teil-Splenektomie entfernt worden war, mussten ein restliches Milzvolumen von ebenfalls ≥ 6 MN aufweisen. Die Teil-Splenektomie musste mindestens 1 Jahr her sein. • Ein Wert von ≥ 5 auf dem SRS-Fragebogen (Splénomegaly Related Score) • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest auf Beta-Choriongonadotropin (β-HCG) vorlegen. • Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mussten abstinent sein oder für bis zu 15

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tage nach der letzten Infusion zwei akzeptierte, effektive Verhütungsmethoden anwenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor Einschluss in die Studie ein anderes Prüfpräparat erhalten. • Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen inklusive schwerer Begleiterkrankungen; schwere Herzerkrankungen (z. B. klinisch relevante Arrhythmie, mittelschwere oder schwere pulmonale Hypertonie, klinisch relevanter Herzklappenfehler oder < 40 % linksventrikuläre Ejektionsfraktion); aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; HIV-Infektion; Krebserkrankungen (andere als Nichtmelanozytärer Hautkrebs, diagnostiziert in den letzten 5 Jahren) oder jede andere schwere Vorerkrankung, die eine Teilnahme an der Studie ausschließen würde. • Eine Thrombozytenzahl von < 60 x 10³ / µL (Durchschnitt von 2 Messungen) • Eine Internationale Normalisierte Ratio (INR) > 1,5 • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 250 IU / L oder Gesamtbilirubin > 1,5 mg / dL (ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom) • Größere Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber) • Geplante Krankenhausaufenthalte während der Studie, inklusive freiwilliger Operationen und exklusive der im Studienprotokoll festgelegten Leberbiopsien • Patient ist nach Ansicht des Prüfers nicht in der Lage die Anforderungen der Studie zu erfüllen. • Unwillen oder Unfähigkeit 1 Tag vor und 3 Tage nach jeder Infusion auf den Verzehr von Alkohol zu verzichten. Blutalkoholmessungen sind nicht notwendig. • Unwillen oder Unfähigkeit 10 Tage vor und 3 Tage nach den im Protokoll festgelegten Leberbiopsien auf die Anwendung von Medikamenten oder pflanzliche Präparate, die potenziell hepatotoxisch wirken oder Blutungen auslösen/verstärken, zu verzichten. Dazu gehören z. B. 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer, Erythromycin, Valproinsäure, Antidepressiva, Kava, Echinacea, Antikoagulantien, Ibuprofen, Aspirin, knoblauchhaltige Nahrungsergänzungsmittel, Ginkgo oder Ginseng.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die Medikamente benötigen, welche die Olipudase-alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin oder trizyklische Antidepressiva) • Patienten, die eine invasive Beatmung benötigen • Patienten, die für mehr als 12 Stunden täglich (während der Wachphase) eine non-invasive Beatmung benötigen. • Patientinnen, die stillen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde an 23 Zentren in 17 Ländern durchgeführt:</p> <p>Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Spanien, Tunesien, Türkei, Großbritannien, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Olipudase alfa 3,0 mg / kg • Intravenöse Infusion, alle 2 Wochen • Dosissteigerung gemäß Fachinformation über 14 Wochen <p><u>Kontrollgruppe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gleichvolumiges Placebo • Intravenöse Infusion, alle 2 Wochen • Dosissteigerung gemäß über 14 Wochen, analog zur Interventionsgruppe, um die Verblindung aufrecht zu halten
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (in MN) von Baseline zu Woche 26 und 52 • Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert) von Baseline zu Woche 26 und 52 <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (in MN) von Baseline zu Woche 26 und Woche 52 • Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahlen von Baseline zu Woche 14, 26, 38 und 52 • Veränderung der Schwere der Fatigue, gemessen mit Item 3 des <i>Brief Fatigue Inventory</i> (BFI) von Baseline zu Woche 14, 26, 38 und 52 • Veränderung der Schwere des Schmerzes, gemessen mit Item 3 des <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BFI-SF) von Baseline zu Woche 14, 26, 38 und 52 • Veränderung der Schwere der Dyspnoe, gemessen mit dem FACIT-Dyspnoe-Fragebogen von Baseline zu Woche 14, 26, 38 und 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des SRS von Baseline zu Woche 14, 26, 38 und 52 <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>08. Februar 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des <i>Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS) of ASMD</i> und des <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: Anforderung der Food and Drug Administration (FDA), USA <p><u>26. Januar 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Hierarchie der sekundären Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ○ Rationale: In der ursprünglichen Hierarchie der sekundären Endpunkte war der SRS vor den klinisch relevanten Endpunkten Lebervolumen, Thrombozytenzahl, Fatigue, Schmerz und Dyspnoe eingeordnet. Die hierarchische Testprozedur hätte dazu geführt, dass bei einem nicht-signifikanten Ergebnis für den SRS die restlichen klinisch relevanten Endpunkte nicht getestet worden wären. Um dies zu verhindern, wurde die Hierarchie der sekundären Endpunkte angepasst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung basiert auf den zwei primären Wirksamkeitsendpunkten (prozentuale Änderung des Milzvolumens und prozentuale Änderung der DL_{CO})</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annahmen für die prozentuale Änderung des Milzvolumens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Standardabweichung: 11,8 % (basierend auf den Daten vorangegangener ASMD- und Morbus-Gaucher-Typ-1-Studien) ○ Eine mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung des Milzvolumens von 30 % zwischen der Olipudase-alfa- und der Kontrollgruppe von Baseline zu Woche 52. ○ Eine erwartete Ausschlussrate aus der MITT-Population von 11 % ○ Signifikanzlevel: 5 % ○ 36 Patienten ○ Power: 0,99 • Annahmen für die prozentuale Veränderung der DL_{CO}:

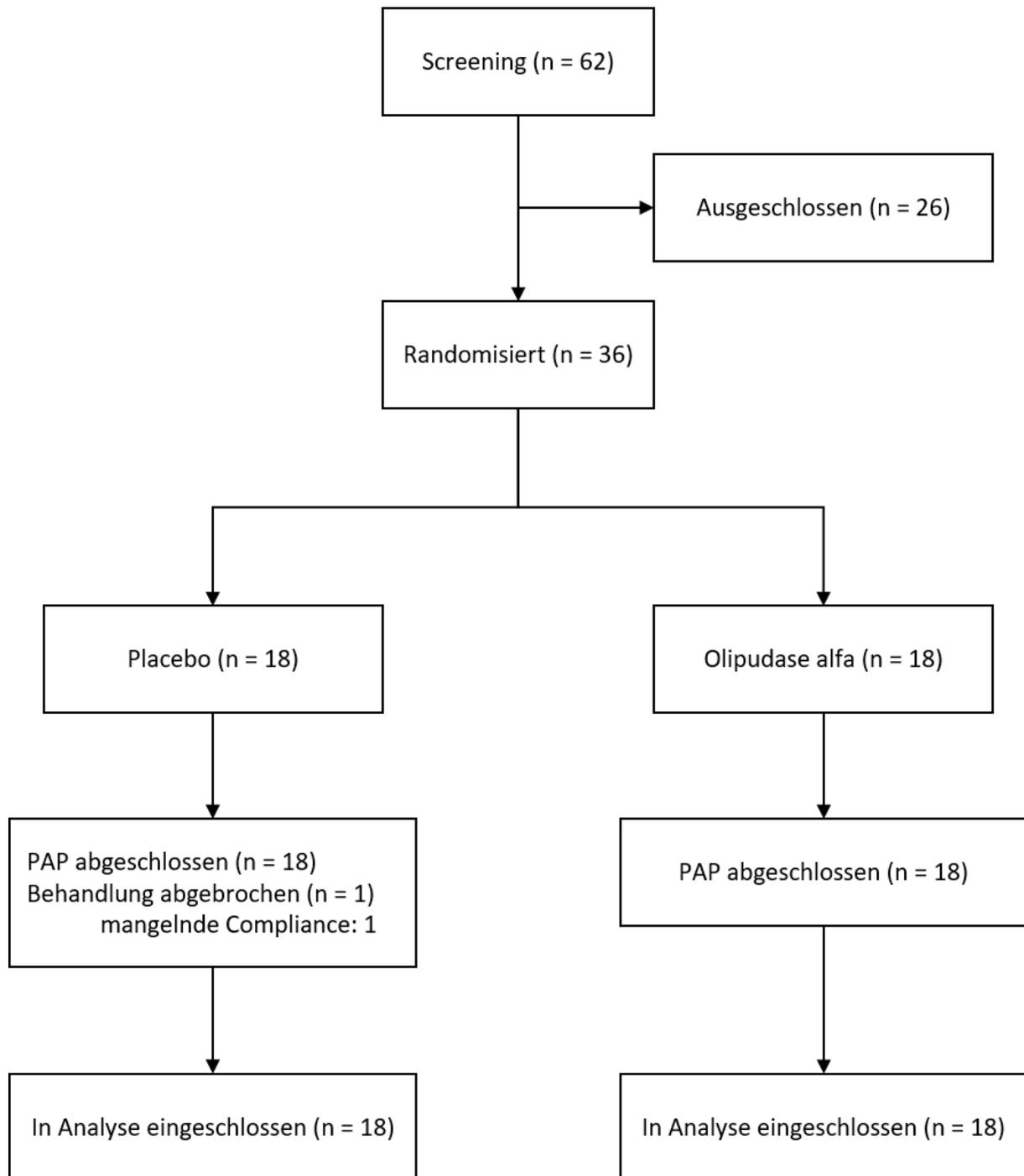
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Standardabweichung: 20 % (basierend auf der Olipudase alfa Phase-1b-Studie DFI13412) ○ Eine mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der DL_{CO} (als % vom Sollwert) von 25 % zwischen der Olipudase-alfa- und der Kontrollgruppe von Baseline zu Woche 52. ○ Eine erwartete Ausschlussrate aus der MITT-Population von 11 % ○ Signifikanzlevel: 5 % ○ 36 Patienten ○ Power: 0,93 <p>Für beide Endpunkte wird bei 36 Patienten (18 pro Studienarm) eine angemessene Power erreicht.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte mittels eines <i>Interactive [Voice or Web] Response System (IXRS)</i> welches die Randomisierungsliste erzeugte und die Patienten 1:1 den Studienarmen zuteilte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung in 4er-Blöcken
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung erfolgte mittels eines <i>Interactive [Voice or Web] Response System (IXRS)</i> welches die Randomisierungsliste erzeugte und die Patienten 1:1 den Studienarmen zuteilte.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte mittels eines <i>Interactive [Voice or Web] Response System (IXRS)</i> welches die Randomisierungsliste erzeugte und die Patienten 1:1 den Studienarmen zuteilte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Das gesamte Studienpersonal und Patienten waren für die gesamte Dauer der randomisierten Phase (<i>Primary Analysis Period, PAP</i>) verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> Die Infusionslösungen, die entweder Olipudase alfa oder Placebo enthielten waren äußerlich nicht zu unterscheiden. Im Placebo-Arm wurde analog zur Dosissteigerung im Olipudase-alfa-Arm eine Scheindosissteigerung durchgeführt, so dass die Verblindung aufrechterhalten wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Infusionslösungen, die entweder Olipudase alfa oder Placebo enthielten waren äußerlich nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analysepopulation = <i>modified Intention To Treat</i> (mITT) Die mITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) mit Baseline-Wert, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studiervisite sowie der Interaktion von Studiervisite und Behandlungsgruppe als Kovariate. Das MMRM nimmt fehlende Werte als <i>Missing at Random</i> (MAR) an. Adjustierung für Multiplizität: <ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Studienarme in den beiden primären Endpunkten (Milzvolumen, DL_{CO}) Signifikanzniveau von 5 % wird beibehalten durch die Anwendung der Hochberg-Methode (2-seitige Hypothesentestung von zwei Endpunkten): Der größere der beiden p-Werte wird mit 0,05 verglichen. Wenn dieser < 0,05 ist, sind beide Endpunkte signifikant. Wenn der größere p-Wert ≥ 0,05 und der kleinere p-Wert < 0,025 ist, ist nur der Endpunkt mit dem kleineren p-Wert signifikant. <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analysepopulation = <i>modified Intention To Treat</i> (mITT) <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> (MMRM) Das MMRM nimmt fehlende Werte als <i>Missing at Random</i> (MAR) an. Hierarchische Testung der sekundären Endpunkte nur, wenn beide primären Endpunkte nach Hochberg-Methode signifikant sind. Erreicht einer der primären Endpunkte keine Signifikanz, wird die Testung der sekundären Endpunkte als explorativ angesehen. Signifikanzniveau von 5 % wird beibehalten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Erreicht ein Endpunkt keine Signifikanz, stoppt die hierarchische Testprozedur, alle folgenden p-Wert werden als explorativ angesehen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für die primären Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline (schwer vs. nicht schwer) Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline (ALT o. AST ≥ 1 ULN vs. ALT u. AST < 1 ULN) Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline (Gesamt-Bilirubin $\geq 1,5$ ULN vs. Gesamt-Bilirubin $< 1,5$ ULN) Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline Schweregrad der Einschränkung der CO-Diffusionskapazität (schwer vs. nicht schwer)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>mITT-Population</u></p> <p>a) Randomisiert: 36</p> <p>b) Randomisiert und behandelt: 36</p> <p>c) Für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 36</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Placebo</u></p> <p>Während der randomisierten Phase (<i>Primary Analysis Period, PAP</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> Nichtbefolgen des Protokolls: 1 <p>Während der nicht-randomisierten Phase (<i>Extension Treatment Period, ETP</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> Anderer Grund im Zusammenhang mit COVID-19: 1 <p><u>Olipudase alfa</u></p> <p>Während der nicht-randomisierten Phase (<i>Extension Treatment Period, ETP</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zurückziehen des Einverständnisses: 1 Anderer Grund: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Die randomisierte Phase der Studie (PAP) begann am 18. Dezember 2015 mit Einschluss des ersten Patienten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	endete am 17 Oktober 2019 mit der letzten Visite des letzten Patienten. Von 36 Patienten wurden 35 in die ETP eingeschlossen. In diesem Dossier wird nur die PAP berücksichtigt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die PAP der Studie endete wie geplant, die ETP läuft derzeit noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



PAP: Primary Analysis Period (randomisierte Phase)

Abbildung 4-16: Patientenfluss der ASCEND-Studie - mITT-Population

Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI13803 (ASCEND-Peds)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
2	<p>Hintergrund</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (für diese Studie nicht zutreffend) 	<p>Die ASCEND-Peds-Studie (DFI13803) ist eine einarmige, offene multizentrische Phase-1/2-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und explorativen Sicherheit von Olipudase alfa zur Behandlung pädiatrischer Patienten unter 18 Jahre mit <i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i> (ASMD).</p>
3	<p>Probanden / Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Die ASCEND-Peds-Studie wurde in 6 Zentren in Brasilien (1), Frankreich (1), Deutschland (1), Italien (1), Großbritannien (1) und den USA (1) durchgeführt.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschiedene Einverständniserklärung (Erziehungsberechtigte(r) des Patienten und / oder Patient) Männliche und weibliche pädiatrische Patienten < 18 Jahre mit dokumentiertem Mangel an saurer Sphingomyelinase (nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten) Ein Milzvolumen ≥ 5 MN. Patienten, bei denen bereits ein Teil der Milz in einer Teil-Splenektomie entfernt worden war, mussten ein restliches Milzvolumen von ebenfalls ≥ 5 MN aufweisen. Ein Z-Score für die Körpergröße von -1 oder niedriger Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorlegen. Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mussten abstinent sein oder zwei akzeptierte, effektive Verhütungsmethoden anwenden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patient leidet an einer der folgenden Vorerkrankungen: Aktive, schwere Begleiterkrankung Aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion HIV-Infektion Schwere Herzerkrankungen (z. B. klinisch relevante Arrhythmie, mittelschwere oder schwere pulmonale Hypertonie, klinisch relevanter Herzklappenfehler oder < 40 % linksventrikuläre Ejektionsfraktion) Krebserkrankungen (andere als Nichtmelanozytärer Hautkrebs, diagnostiziert in den letzten 5 Jahren) Alle anderen zu berücksichtigende Gründe, die einen signifikanten Einfluss auf die Einhaltung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Studienbedingungen, inklusive aller vorgeschriebenen Untersuchungen und Follow-Up-Aktivitäten, haben können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient zeigt akute oder schnell fortschreitende neurologische Abnormalitäten • Patient ist homozygot für die SMPD1-Genmutationen R495L, L302P oder fs330 oder es liegt eine Kombination dieser Mutationen vor • Patient zeigt eine Verzögerung der Grobmotorik • Größere Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber) • Patienten, die eine invasive Beatmung benötigen • Patienten, die für mehr als 12 Stunden täglich (während der Wachphase) eine non-invasive Beatmung benötigen. • Patient ist nach Ansicht des Prüfers nicht in der Lage die Anforderungen der Studie zu erfüllen. • Eine Thrombozytenzahl $< 60 \times 10^3 / \mu\text{L}$ zum Zeitpunkt des Screenings • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 250 \text{ IU / L}$ oder Gesamtbilirubin $> 1,5 \text{ mg / dL}$ zum Zeitpunkt des Screenings • Eine Internationale Normalisierte Ratio (INR) $> 1,5$ zum Zeitpunkt des Screenings • Unwillen oder Unfähigkeit 1 Tag vor und 3 Tage nach jeder Infusion auf den Verzehr von Alkohol zu verzichten. Blutalkoholmessungen sind nicht notwendig. • Geplante Krankenhausaufenthalte während der Studie, inklusive freiwilliger Operationen • Patienten, die Medikamente benötigen, welche die Olipudase-alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin oder trizyklische Antidepressiva) • Patientinnen, die stillen
4	<p>Interventionen</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: Was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? 	<p>Olipudase alfa wurde über 64 Wochen alle zwei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosis wurde in den ersten 16 Wochen von einer Anfangsdosis von $0,03 \text{ mg / kg}$ Körpergewicht alle zwei Wochen bis auf die Zieldosis von $3,0 \text{ mg / kg}$ bzw. auf die für den Patienten höchste tolerierbare Dosis gesteigert. Die Zieldosis bzw. die höchste tolerierbare Dosis stellt die Erhaltungsdosis dar, welche nach Erreichen bis zum Ende des Studienzeitraums im Abstand von zwei Wochen verabreicht wurde.</p> <p>Die Verabreichung von Olipudase alfa fand in den Studienzentren statt und wurde vom Studienpersonal durchgeführt. Die Infusionsdauer betrug je nach Dosierung 20 Minuten bis 4,5 Stunden.</p> <p>Verzögert sich eine geplante Infusion um mehr als drei Tage vom ursprünglichen Termin, wurde diese als verpasste Dosis registriert. Der Patient muss dann erst wieder für seine nächste geplante Infusion zum Studienzentrum kommen. Der Patient erhielt dann die zuletzt tolerierte Dosis. Verpasste der Patient nach der Dosissteigerung mehr als eine Dosis, erhielt er entweder die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	<ul style="list-style-type: none"> • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize) 	<p>zuletzt tolerierte Dosis oder die Dosis wurde um eine Stufe reduziert. Diese Entscheidung unterlag der Diskretion des Prüfarztes.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Studienziele und Hypothesen 	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit • Explorative Untersuchung der Wirksamkeit • Untersuchung der Pharmakokinetik • Untersuchung der Pharmakodynamik
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften 	<p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse inklusive infusionsassoziierte Reaktionen • Körperliche Untersuchungen • Neurologische Untersuchungen • Klinische Laboruntersuchungen • Vitalparametermessungen • Elektrokardiogramm (EKG) • Sicherheitsbiomarker • Doppler-Echokardiographie • Doppler-Ultraschall der Leber • Bewertung der Immunantwort <p><u>Explorative Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Milz- und Lebervolumen (als <i>Multiples of Normal</i> [MN]), gemessen mittels Magnetresonanztomographie des Abdomens • Bewertung der infiltrativen Lungenerkrankung mittels hochauflösender Computertomographie (HRCT) und Röntgenbild der Lunge • Größenwachstum mittels Z-Score Körpergröße • Lungenfunktionstests • Knochenalter mittels Röntgenbildes der Hand • Fahrradergometrie • Physician's Global Assessment of Change • Wirksamkeitsbiomarker • Lipidprofil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Knochenbiomarker • Fragebögen zum Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> ○ PedsQL Multidimensional Fatigue Scale ○ PedsQL Pediatric Pain Questionnaire • Fragebogen zur Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ PedsQL Generic Core Scales • Testung der kognitiven und adaptiven Funktionen <p><u>Pharmakokinetik</u></p> <p>Plasmaparameter beinhalten C_{max}, AUC_{0-last}, AUC, $t_{1/2}$, CL and V_{ss} nach der ersten Infusion von Olipudase alfa in einer Dosierung von 0,3 mg / kg, 1,0 mg / kg und 3,0 mg / kg sowie nach der Infusion in Woche 52 (3,0 mg / kg)</p> <p><u>Pharmakodynamik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Level von Sphingomyelin und der Metabolite von Sphingomyelin
7	Fallzahl <ul style="list-style-type: none"> • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln 	Es wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt, die Fallzahl beruht auf empirischen Überlegungen.
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching) 	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt und alle Patienten die Behandlung mit Olipudase alfa erhielten.
9	Verblindung <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die 	Nicht zutreffend, da es sich um eine unverblindete Studie handelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	<p>Ergebnisse beurteilen, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Interventionen zu beurteilen (z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme 	<p>Alle Patienten, die mindestens eine Infusion von Olipudase alfa erhalten haben wurden in die Safety-Population und die <i>modified-Intention-To-Treat</i>-Population (mITT) eingeschlossen. Die Safety- und die mITT-Populationen stellen die primäre Analysepopulation dar für die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen dar.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leber- und Milzvolumen, Lungenfunktionstests (DL_{CO}, FVC, FEV₁, Totale Lungenkapazität), Thrombozytenzahl und Hämoglobinwerte <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungen von Baseline zu Woche 26 und / oder Woche 52 ○ Regression mit Baseline-Wert als Kovariate und Angabe von Least Square (LS) Means und 95%-Konfidenzintervall ○ p-Wert (Abweichung vom angenommenen Mittelwert von 0) ○ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für die absolute und prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline ○ ANCOVA für die prozentuale Veränderung für ausgewählte Variablen mit Alterskohorte als fixem Effekt und Baseline-Wert als Kovariate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Z-Score Körpergröße <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungen von Baseline zu Woche 12, Woche 26, Woche 38 und Woche 52 ○ Regression mit Baseline-Wert als Kovariate und Angabe von Least Square (LS) Means und 95%-Konfidenzintervall ○ p-Wert basierend darauf, ob die Veränderung der Baseline-Werte im Mittel 0 beträgt • Knochenalter mittels Röntgenbildes der Hand, Physician's Global Assessment of Change, Fragebögen zum Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungen von Baseline zu Woche 26 und / oder Woche 52 ○ Regression mit Baseline-Wert als Kovariate und Angabe von Least Square (LS) Means und 95%-Konfidenzintervall ○ p-Wert basierend darauf, ob die Veränderung der Baseline-Werte im Mittel 0 beträgt
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gesichtet werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten 	<p><u>mITT-Population / Safety-Population</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreente Patienten: 23 • Eingeschlossene Patienten: 20 <ul style="list-style-type: none"> ○ Jugendliche: 4 ○ Kinder: 9 ○ Kleinkinder: 7 • Mit Olipudase alfa behandelte Patienten: 20 <ul style="list-style-type: none"> ○ Jugendliche: 4 ○ Kinder: 9 ○ Kleinkinder: 7 • Patienten, welche die Studie abschlossen: 20 <ul style="list-style-type: none"> ○ Jugendliche: 4 ○ Kinder: 9 ○ Kleinkinder: 7 • In Analyse eingeschlossen: 20 <ul style="list-style-type: none"> ○ Jugendliche: 4 ○ Kinder: 9 ○ Kleinkinder: 7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abgeschlossen oder das Follow-up nicht abgeschlossen (<i>lost to follow-up</i>) haben, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</p>	
13	<p>Rekrutierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen 	<p>Die Studie begann mit Einschluss des ersten Patienten am 01. Mai 2015, der zuletzt eingeschlossene Patient beendete die Studie am 09. Dezember 2019. Damit war die Studie planmäßig abgeschlossen.</p>
<p>a: Nach TREND 2004.</p>		

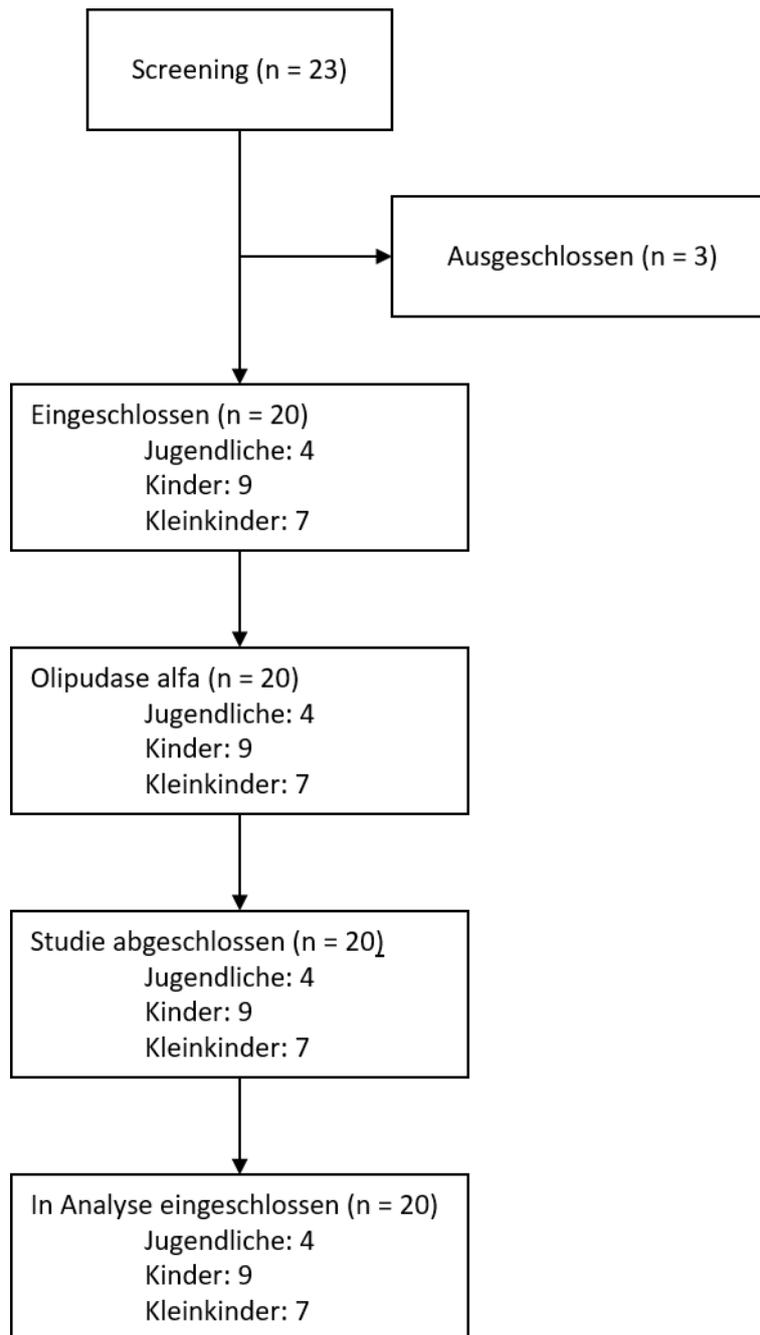


Abbildung 4-17: Patientenfluss der ASCEND-Peds-Studie - mITT-Population

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND

Studie: ASCEND

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Bei der ASCEND-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels einer Blockrandomisierung.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral mittels eines Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IXRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren während der gesamten randomisierten Phase der Studie (Primary Analysis Period, 52 Wochen) verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während der gesamten randomisierten Phase der Studie (Primary Analysis Period, 52 Wochen) verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Änderung des Milzvolumens**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der DL_{CO}

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Änderung des Lebertolumens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Splenomegaly Related Score**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Brief Fatigue Inventory – Item 3**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Brief Fatigue Inventory

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Brief Pain Inventory - Short Form – Item 3

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Brief Pain Inventory – Short Form**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FACIT-Dyspnea-Fragebogen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Symptom Severity

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D-5L – Visuelle Analogskala**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-Peds

Studie: ASCEND-Peds

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale Änderung des Milzvolumens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der DL_{CO}**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale Änderung des Lebervolumens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Veränderung des Z-Scores Körpergröße**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: PedsQL Multidimensional Fatigue Scale

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: PedsQL Pediatric Pain Questionnaire

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: PedsQL Generic Core Scales**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, offene, einarmige, multizentrische Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es muss bei dem vorliegenden Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
