



IQWiG-Berichte – Nr. 1476

Olipudase alfa (ASMD) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G22-33
Version: 1.0
Stand: 22.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Olipudase alfa (ASMD) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.10.2022

Interne Auftragsnummer

G22-33

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Professor Dr. med. Chris Mühlhausen, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Zentrum für Seltene Stoffwechselerkrankungen, Göttingen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tobias Effertz
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter

Olipudase alfa, Niemann-Pick-Krankheiten, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Olipudase alfa, Niemann-Pick Diseases, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASMD	Acid Sphingomyelinase Deficiency (Mangel an saurer Sphingomyelinase)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
NBS	Newborn Screening (Neugeborenen Screening)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Olipudase alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Olipudase alfa ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V beauftragt, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

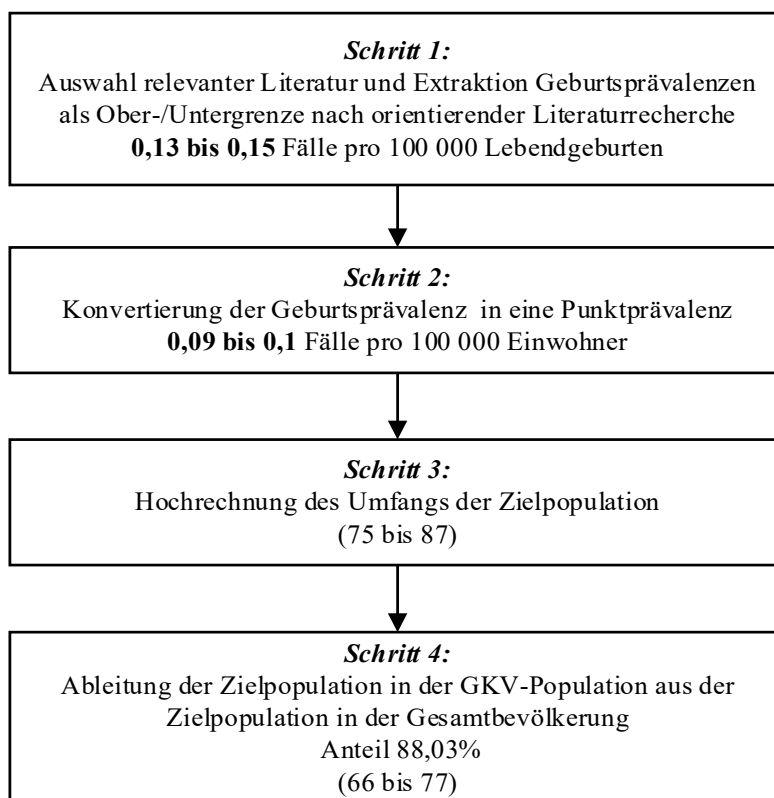
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung ASMD nachvollziehbar und plausibel. Olipudase alfa wird gemäß Fachinformation angewendet als Enzymersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen der ASMD außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 grafisch dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

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

Schritt 1: Auswahl der einschlägigen Literatur nach Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz

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

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

In der Studie von Poorthuis et al. (1999) [7] mit Diagnosen aus den Niederlanden über einen Beobachtungszeitraum von 1970 bis 1996 gehen die Autoren von einer Totalerfassung aus, wobei 3 Labore bereits 95 % der Erfassungen ausmachen. In der Studie von Poupětová et al. (2010) [8] mit Daten aus Tschechien zu Diagnosen aus dem Beobachtungszeitraum von 1975 bis 2008 stammen die diagnostizierten Fälle aus dem einzigen Institut im Land, das entsprechende Tests durchführt. Aus den beiden Publikationen werden die dokumentierten Schätzungen als Unter- bzw. Obergrenze definiert: 0,13 Fälle pro 100 000 Lebendgeburten [7] bzw. 0,15 Fälle pro 100 000 Lebendgeburten [8]. Zu den nicht berücksichtigten Studien werden als Ausschlussgründe Bedenken bezüglich der Repräsentativität für die Gesamtbevölkerung [6], kritische Annahmen hinsichtlich der Übertragbarkeit der untersuchten auf die deutsche Bevölkerung [3], unklare Inferenz von Genotyp auf Phänotyp und damit Neugeborenen-Screenings als ungenaues Prädiktionsinstrument für ASMD mit der Gefahr der möglichen Prävalenzüberschätzung [4,9] sowie fehlende Erfassung der Unterteilungen unterschiedlicher Varianten / Typen von ASMD [5] genannt.

Schritt 2: Konvertierung Geburtsprävalenz in Punktprävalenz

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

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

Angaben zum Überleben der ASMD-Patientinnen und Patienten gewinnt der pU aus der Publikation von McGovern et al. 2021 [11]. In dieser Langzeitstudie wurden Betroffene mit ASMD Typ A/B oder Typ B im Alter zwischen 7 und 64 Jahren über 11 Jahre hinweg

beobachtet und eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve durchführt. Der pU liest aus dem Kaplan-Meier-Plot ein medianes Überleben von 56 Jahren ab. Er setzt dies mit der mittleren Lebenserwartung gleich und errechnet mit obiger Formel und der Annahme einer durchschnittlichen Lebenserwartung in der Allgemeinbevölkerung von 81 Jahren eine modifizierte Unter- und Obergrenze für die Prävalenzrate von 0,09 bis 0,1 pro 100 000 Einwohnerinnen oder Einwohnern.

Schritt 3: Hochrechnung der Zielpopulation aus der Gesamtbevölkerung

Aus den gewonnenen Punktprävalenzen erfolgt dann eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung. Als Gesamtbevölkerungszahl werden laut Statistischem Bundesamt 83 237 124 Personen angenommen [12]. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 75 bis 87 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,03 % ermittelt der pU eine Anzahl von 67 bis 77 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [12,13].

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Methodisch-konzeptionell gibt es einige Kritikpunkte.

Zu Schritt 1: Auswahl der einschlägigen Literatur

Die Auswahl der relevanten Literaturquellen ist nicht vollständig nachvollziehbar: Der pU führt zunächst zutreffend aus, dass die Krankheit ASMD in verschiedenen ethnischen Gruppen gehäuft vorkommt, was bei der Übertragung auf die Bevölkerung in Deutschland zu berücksichtigen ist.

Gleichzeitig wählt er aber mit den Publikationen von Poorthuis et al (1999) und Poupetová et al. (2010) [7,8] solche aus, deren analysierte Populationen ähnliche Unsicherheiten aufweisen. Die Studie von Poorthuis et al. beruht auf niederländischen Daten, die relativ alt sind (Diagnosezeitraum von 1970 bis 1996) und somit ist unklar, ob die Immigration der vergangenen Jahrzehnte möglicherweise aus Regionen mit anderen Prävalenzen an ASMD erfolgte und so zu einer aktuell höheren oder niedrigeren Prävalenz im Betrachtungsland geführt haben kann. Ebenso werden Patientinnen und Patienten mit ASMD, die zwar in den untersuchten Geburtsjahrgängen geboren wurden (1942 bis 1988) aber bereits vor dem Beobachtungszeitraum (1970 bis 1996) verstorben sind, nicht mehr erfasst. Dies bedeutet eine potenzielle Unterschätzung der tatsächlichen Geburtsprävalenz.

Die tschechische Studie von Poupetová et al. 2010 [8] birgt ebenfalls das Problem einer fraglichen Übertragbarkeit auf die aktuelle deutsche Bevölkerung, da mit den untersuchten Geburtskohorten der Jahre von 1948 bis 1996 Daten aus einem Zeitraum eingeschlossen wurden, in welcher Migration überwiegend stark eingeschränkt war. Ebenso gilt das obige

Argument, dass vor dem Beobachtungszeitraum verstorbene Personen mit ASMD nicht erfasst sind und die Geburtsprävalenz potenziell unterschätzt wird.

Auch aus den vom pU zwar identifizierten, aber nicht berücksichtigten Studien ergeben sich Hinweise darauf, dass die Prävalenz einer ASMD auch höher liegen kann:

Aus den Studien von Wittmann et al. (2012) [9] und Burton et al. (2017) [4] ergeben sich Hinweise auf eine potenziell höhere Geburtsprävalenz. Vom pU wurde beanstandet, dass diese Studien die Prävalenz mittels Neugeborenen-Screening (NBS) ermitteln, da diese Methodik die Schwierigkeit berge, dass auch für die Forschung noch unbekanntes Genmutationen aufgedeckt werden könnten. Deren Zusammenhang mit mangelnder Enzymtätigkeit bzw. einem Defizit an saurer Sphingomyelinase sei noch nicht abschließend ergründet und damit wären die ermittelten Prävalenzen unsicher. Der Argumentation des pU ist zwar grundsätzlich zuzustimmen. Allerdings lassen sich in der Studie von Burton et al. 2017 [4] zumindest einige gefundene Genmutationen eindeutig als Auslöser der ASMD Typ B zuordnen, weshalb diese zur Abschätzung der Prävalenz grundsätzlich herangezogen werden kann. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind diese Angaben allerdings mit hoher Unsicherheit behaftet. Dies gilt ebenso für die Studie von Wittmann [9], in welcher eine hohe Geburtsprävalenzrate von 5 pro 100 000 Neugeborenen auf 2 Fällen beruht.

Darüber hinaus besteht Unsicherheit, inwieweit das Vorhandensein einer konkreten Symptomatik ein wesentliches Kriterium für die Definition der Zielpopulation darstellt: Die Fachinformation nennt im Anwendungsgebiet wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben allgemein eine Manifestation eines Mangels an saurer Sphingomyelinase ohne Hinweis auf das Vorliegen von Symptomen oder eine hinreichende Symptomschwere als Voraussetzung für die Anwendung mit Olipudase alfa. Für die Studien von Poorthuis et al. 1999 [7] und Poupetová et al. 2010 [8] ist es unklar, inwieweit eine hinreichende Symptomatik ein eingehenderes Screening bedingte, während lediglich die Studien von Burton et al. 2017 [4] und Wittmann et al. 2012 [9] in Form des NBS eine komplett symptomunabhängige Frühdiagnostik anwenden. Die Studie von McGovern [11], die vom pU zwecks Extraktion der medianen Überlebenszeit herangezogen wird, inkludiert sogar nur solche Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 präsenten charakteristischen klinischen Merkmalen der ASMD, wodurch die Mortalität überschätzt und damit die Prävalenz letztlich unterschätzt sein kann.

Zu Schritt 2: Konvertierung der Geburtsprävalenz in eine Punktprävalenz

Die in Schritt 2 abgeleitete Punktprävalenz aus der Geburtsprävalenz ist unter Zugrundelegung der Studie von McGovern et al. 2021 [11] zwar rechnerisch plausibel, stellt aber wahrscheinlich eine Unterschätzung der tatsächlichen medianen Überlebenszeit bei ASMD in Deutschland dar. Obwohl trotz kleiner Stichprobengröße davon auszugehen ist, dass die Verteilung auf die ASMD Typen A/B und B unter Hinzuziehung der Stichprobenbeschreibung in McGovern et al. (2008) [14] annähernd den tatsächlichen Häufigkeiten in der Gesamtpopulation entsprechen, werden Fälle mit weniger als 2 klinischen Symptomen ausgeschlossen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher und stellen eine Unterschätzung dar. Dies liegt insbesondere daran, dass unklar ist, inwieweit auch Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit wenig Symptomen zur Zielpopulation gehören. Unter Berücksichtigung der Studie von Burton et al. (2017) [4] mit Geburtsprävalenzermittlung mittels NBS als neuer Obergrenze ergäbe sich beispielsweise eine deutlich größere Zielpopulation von bis zu 461 Patientinnen und Patienten, obgleich auch diese Obergrenze aufgrund der geringen Fallzahl als unsicher anzusehen ist.

Der pU führt aus, dass es sich bei seiner Abschätzung der GKV-Zielpopulation auch um eine Überschätzung handeln könnte, da eine Studie auf Basis von Patientenakten in Deutschland niedrigere Fallzahlen suggeriere [15]. Diese Studie konnte nicht vollständig nachvollzogen werden, da wichtige Angaben zur Datenquelle und weiteren deskriptiven Verteilungsparametern der Stichprobe insbesondere eine nach Altersgruppen stratifizierte Darstellung der Fallzahlen in ASMD Typ A/B und B fehlen. Somit sprechen die in dieser Dossierbewertung aufgeführten Kritikpunkte weiterhin für eine Unterschätzung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine Änderung der Prävalenz der ASMD Typ A/B und Typ B in Deutschland zu erwarten ist. Der pU geht von konstanten Geburts- und Sterberaten aus, Migration als möglicher Einflussfaktor bleibt unerwähnt.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU jeweils Angaben für das 1. Behandlungsjahr (inklusive Dosissteigerungsphase) als auch für das 2. Behandlungsjahr (Erhaltungsphase). In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zur Erhaltungsphase dargestellt und bewertet, da es sich um eine kontinuierliche Therapie handelt.

Zudem macht der pU Angaben zum Verbrauch und zu den Kosten sowohl für ein Präparat mit einer Wirkstärke von 20 mg je Durchstechflasche als auch für ein Präparat mit einer Wirkstärke von 4 mg je Durchstechflasche. Da sich die Durchstechflasche mit 4 mg noch nicht im Vertrieb befindet (Stand 15.12.2022), werden nachfolgend lediglich die Angaben zum Verbrauch und zu den Kosten auf Basis der 20 mg-Durchstechflasche dargestellt und bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] von einer kontinuierlichen Therapie für Olipudase alfa aus. Die Verabreichung erfolgt kontinuierlich alle 14 Tage.

3.2.2 Verbrauch

Zum Verbrauch von Olipudase alfa während der Erhaltungsphase werden in der Fachinformation [2] folgende Hinweise gegeben:

Der Verbrauch von Olipudase alfa richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Während der Erhaltungsphase ist der Fachinformation [2] altersunabhängig eine Gabe von 3 mg/kg als Erhaltungsdosis in einem 14-tägigen Verabreichungszyklus (26,1 Gaben pro Jahr) zu entnehmen. In Abweichung zur Fachinformation differenziert der pU die Gruppe der Kinder und Jugendlichen für die Bezifferung des Verbrauchs in 3 Subgruppen aus: Kleinkinder zwischen 0 und unter 6 Jahren, Kinder zwischen 6 und unter 12 Jahren sowie Jugendliche zwischen 12 und unter 18 Jahren. Für diese Patientengruppen werden jeweils die altersabhängigen Gewichtsober- und Gewichtsuntergrenzen herangezogen. Der pU nutzt zur Berechnung des Verbrauchs die Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zum Körpergewicht nach Altersjahren [16].

Der vom pU für die jeweiligen Alters- und Gewichtsklassen errechnete Verbrauch an Durchstechflaschen sowie das Vorgehen zur Berechnung des Verbrauchs sind nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Olipudase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2022, dem Zeitpunkt der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine zusätzlichen GKV-Leistungen.

Er stellt zwar auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Fassung mit Wirkung vom 01.07.2022 für die Leistung eines Beratungsgesprächs jeweils Kosten in Höhe von 14,42 € pro Behandlungstag bzw. Gabe (d. h. $26 \times 14,42 \text{ €} = 374,92 \text{ €/Jahr}$) dar, berücksichtigt diese aber nicht bei den Jahrestherapiekosten. Diese Leistung ergibt sich zudem nicht unmittelbar aus der Fachinformation [2].

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

Kosten für eine intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa sowie Kosten für die Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa werden zwar als Positionen erwähnt, aber als „nicht quantifizierbar“ belassen, da dem pU zufolge keine entsprechenden GOP existieren.

Das Auslassen der Kosten für die Zubereitung einer parenteralen Lösung mittels Hilfstaxe ist formal korrekt, da der aktuellen Version zur Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für

Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen kein konkreter Zuschlag für die Zubereitung einer Lösung mit Olipudase alfa oder allgemein von Enzyersatztherapien zu entnehmen ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU errechnet die Jahrestherapiekosten für jeweils 4 unterschiedliche Patientengruppen auf Basis der ermittelten jährlichen Verbräuche der Erhaltungsphase:

- für Kleinkinder bis unter 6 Jahren von 203 695,78 € bis 407 391,56 €,
- für Kinder von 6 Jahren bis unter 12 Jahren von 407 391,56 € bis 712 935,23 €,
- für Jugendliche von 12 Jahren bis unter 18 Jahren von 814 783,12 € bis 1 120 326,79 € sowie
- für Erwachsene in Höhe von 1 222 174,68 €.

Diese beinhalten nur die Arzneimittelkosten. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel unter der Annahme einer kontinuierlichen Gabe in der Erhaltungsphase. Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da hierfür aktuell keine abrechnungsfähigen GOP im ambulanten Bereich existieren würden. Der pU gibt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an, was ebenfalls formal nachvollziehbar ist.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt als Kontraindikation für Olipudase alfa eine lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder andere in der Fachinformation gelistete Hilfsstoffe, wenn eine patientenindividuelle Desensibilisierung nicht erfolgreich war.

Weiterhin führt der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation aus, dass Olipudase alfa zur Anwendung bei Krankheitsmanifestationen bzw. Symptomen von ASMD kommt. Dies schließt grundsätzlich auch „milde“ Krankheitssymptomatiken mit ein. Allerdings wird der u. U. hohe logistische Aufwand der Patientinnen und Patienten, welche in der Regel weit von einem spezialisierten Fachzentrum für die Olipudase alfa Gabe entfernt wohnen, auch als Hinderungsgrund der Inanspruchnahme gesehen. Zudem erwartet der pU, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen an der therapiebedürftigen Patientenpopulation größer ist als der Anteil der Erwachsenen.

Insgesamt ist den Angaben des pU nach eine Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich.

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

Ergänzend ist der FI zu entnehmen, dass bei Verabreichung von Olipudase alfa eine geeignete medizinische Betreuung, einschließlich in Notfallmaßnahmen geschultes Personal, vorhanden sein muss.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Olipudase alfa ist als Enzymersatztherapie zur Behandlung von ASMD außerhalb des zentralen Nervensystems bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Olipudase alfa	Patientinnen und Patienten mit Manifestationen der ASMD außerhalb des zentralen Nervensystems bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B	67–77	Die Herleitung der Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet und führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

a. Angabe des pU
ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Olipudase alfa	Patientinnen und Patienten mit Manifestationen der ASMD außerhalb des zentralen Nervensystems bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B	<u>Kinder bis 6 Jahre:</u> 203 695,78– 407 391,56 <u>Kinder 6 bis unter 12 Jahre:</u> 407 391,56– 712 935,23 <u>Jugendliche 12 bis unter 18 Jahre:</u> 814 783,12– 1 120 326,79 <u>Erwachsene:</u> 1 222 174,68	nicht quantifizierbar	0	<u>Kinder bis 6 Jahre:</u> 203 695,78– 407 391,56 <u>Kinder 6 bis unter 12 Jahre:</u> 407 391,56– 712 935,23 <u>Jugendliche 12 bis unter 18 Jahre:</u> 814 783,12– 1 120 326,79 <u>Erwachsene:</u> 1 222 174,68	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da hierfür aktuell keine abrechnungsfähigen GOP im ambulanten Bereich existieren. Der pU gibt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an, was ebenfalls formal nachvollziehbar ist.
a. Angaben des pU ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Xenozyme (Olipudase alfa). 2022.
3. Acuña M, Martínez P, Moraga C et al. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(2): 208-213. <https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.89>.
4. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr* 2017; 190: 130-135. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-254. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.281.3.249>.
6. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(2): 87-92. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>.
7. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105(1-2): 151-156. <https://dx.doi.org/10.1007/s004399900075>.
8. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(4): 387-396. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9093-7>.
9. Wittmann J, Karg E, Turi S et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. *JIMD Rep* 2012; 6: 117-125. https://dx.doi.org/10.1007/8904_2012_130.
10. Orphanet. Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet (Prevalence, incidence and number of published cases or families), Version 01 [online]. 2019 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf.
11. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 1-14. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
12. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland: Stichtag 31.12.2021 (Code 12411-0001) [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1661262885760#abreadcrumb>.

13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
14. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2008; 122(2): e341-349. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-3016>.
15. Mengel E. Charakterisierung der ASMD-Patientenpopulation in Deutschland. 2022.
16. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2017 [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=.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mühlhausen, Chris	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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