

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Olipudase alfa

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Hintergrund.....	9
1 Fragestellung.....	10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	11
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	12
2.2.1 Studie ASCEND.....	12
2.2.2 Studie ASCEND-Peds	16
2.3 Endpunkte	19
2.3.1 Mortalität.....	21
2.3.2 Morbidität.....	21
2.3.3 Lebensqualität	30
2.3.4 Sicherheit	31
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	33
2.4 Statistische Methoden.....	34
2.4.1 Studie ASCEND.....	34
2.4.2 Studie ASCEND-Peds	36
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	37
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	39
3.2 Mortalität	44
3.3 Morbidität	44
3.3.1 Studie ASCEND.....	44
3.3.2 Studie ASCEND-Peds	49
3.4 Lebensqualität.....	52
3.4.1 Studie ASCEND.....	52
3.4.2 Studie ASCEND-Peds	53
3.5 Sicherheit	55
3.5.1 Studie ASCEND.....	55
3.5.2 Studie ASCEND-Peds	59
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	63
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Olipudase alfa	63
4.2 Design und Methodik der Studie.....	63
4.2.1 Studie ASCEND.....	63
4.2.2 Studie ASCEND-Peds	64
4.3 Mortalität	65

4.4 Morbidität	65
4.4.1 Studie ASCEND.....	66
4.4.2 Studie ASCEND-Peds	67
4.5 Lebensqualität.....	68
4.5.1 Studie ASCEND.....	68
4.5.2 Studie ASCEND-Peds	68
4.6 Sicherheit	68
4.6.1 Studie ASCEND.....	68
4.6.2 Studie ASCEND-Peds	69
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	71
Referenzen	75
Anhang	77
Studie ASCEND	77
Studie ASCEND-Peds	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosissteigerungen von Olipudase alfa bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen	10
Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis	11
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ASCEND.....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie ASCEND	14
Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ASCEND.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der Studie ASCEND-Peds	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie ASCEND-Peds.....	19
Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ASCEND und ASCEND-Peds.....	20
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ASCEND	33
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ASCEND-Peds	34
Tabelle 11: Verzerrungspotential der doppelblinden Behandlungsphase der Studie ASCEND ...	37
Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ASCEND	37
Tabelle 13: Allgemeine Angaben der Studie ASCEND; Datenschnitt: 15.03.2021	39
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	40
Tabelle 15: Begleitmedikation in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 15.03.2021	41
Tabelle 16: Allgemeine Angaben der Studie ASCEND-Peds	42
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ASCEND-Peds; Sicherheitspopulation.....	42
Tabelle 18: Veränderung im BFI-Item 3 (stärkste Fatigue) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	44
Tabelle 19: Veränderung in den Summenskalen des BFI zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	44
Tabelle 20: Veränderung im BPI-SF-Item 3 (schlimmster Schmerz) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	45
Tabelle 21: Veränderung in der EQ-5D-5L-VAS zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	46
Tabelle 22: Veränderung in den Symptomskalen des PGIS zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	47
Tabelle 23: Veränderung in den Symptomskalen des PGIC zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	48
Tabelle 24: Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 und Woche 64 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	49

Tabelle 25: Veränderung in der patientenberichteten PedsQL Multidimensional Fatigue Scale zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	50
Tabelle 26: Veränderung in der elternberichteten PedsQL Multidimensional Fatigue Scale zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	50
Tabelle 27: Veränderung in der patientenberichteten PedsQL Pediatric Pain Questionnaire zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	51
Tabelle 28: Veränderung im SF-36 zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	52
Tabelle 29: Veränderung im patientenberichteten PedsQL-Kernmodul zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	53
Tabelle 30: Veränderung im elternberichteten PedsQL-Kernmodul zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	54
Tabelle 31: Zusammenfassung der UE in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 15.03.2021	55
Tabelle 32: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021	55
Tabelle 33: Schwere UE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021	57
Tabelle 34: SUE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021	57
Tabelle 35: UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) in der Studie ASCEND, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021	58
Tabelle 36: Zusammenfassung der UE in der Studie ASCEND-Peds; Sicherheitspopulation	59
Tabelle 37: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Gesamtkohorte nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND-Peds; Sicherheitspopulation	59
Tabelle 38: UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) in der Studie ASCEND-Peds; Sicherheitspopulation	62
Tabelle 39: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ASCEND; Datenschnitt: 15.03.2021	71
Tabelle 40: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ASCEND-Peds	73
Tabelle 41: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	77
Tabelle 42: Anteil der Personen mit einer Reduktion der Milzgröße ≥ 30 % (Responderanalyse) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	77
Tabelle 43: Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (in % vom Sollwert) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	78
Tabelle 44: Anteil der Personen mit einer Verbesserung der DL _{CO} um ≥ 15 % (Responderanalyse) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021	78

Tabelle 45: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	79
Tabelle 46: Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (in % vom Sollwert) zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ASCEND-Peds..... 18

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ASMD	Mangel an saurer Sphingomyelinase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
DL _{CO}	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
DLT	Dosislimitierende Toxizität
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
FACIT-Dyspnea-SF	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Dyspnea–10-item Short Form
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IAR	Infusionsassoziierte Reaktion
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT	modified Intention-to-Treat
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures
MN	Vielfaches des Normalwerts
MR	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Symptom Severity
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short-Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPD1	Sphingomyelin Phosphodiesterase 1
SMQ	Standard MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse
SRS	Splenomegaly Related Score
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normbereichs
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olipudase alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olipudase alfa in seiner Sitzung am 20. Dezember 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. September 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Olipudase alfa (Xenpозyme®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation [20]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Olipudase alfa bei Erwachsenen 0,1 mg/kg und bei Kindern und Jugendlichen 0,03 mg/kg, daran anschließend sollte die Dosis gemäß dem in Tabelle 1 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis von Olipudase alfa beträgt bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen 3 mg/kg alle 2 Wochen. [20]

Tabelle 1: Dosissteigerungen von Olipudase alfa bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen [20]

Dosissteigerungen von Olipudase alfa	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	Kinder und Jugendliche (0 bis < 18 Jahre)
Erste Dosis (Tag 1 / Woche 0)	0,1 mg/kg ¹⁾	0,03 mg/kg ¹⁾
Zweite Dosis (Woche 2)	0,3 mg/kg ¹⁾	0,1 mg/kg ¹⁾
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg ¹⁾	0,3 mg/kg ¹⁾
Vierte Dosis (Woche 6)	0,6 mg/kg ¹⁾	0,3 mg/kg ¹⁾
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg ¹⁾	0,6 mg/kg ¹⁾
Sechste Dosis (Woche 10)	1 mg/kg ¹⁾	0,6 mg/kg ¹⁾
Siebte Dosis (Woche 12)	2 mg/kg ¹⁾	1 mg/kg ¹⁾
Achte Dosis (Woche 14)	3 mg/kg ¹⁾ (empfohlene Erhaltungsdosis)	2 mg/kg ¹⁾
Neunte Dosis (Woche 16)		3 mg/kg ¹⁾ (empfohlene Erhaltungsdosis)

¹⁾ Bei Personen mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Personen mit einem BMI > 30 wird das Körpergewicht mithilfe der folgenden Methode (für Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase) geschätzt: Körpergewicht (kg) für die Dosisberechnung = 30 × (tatsächliche Körpergröße in m)².

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ASCEND ¹⁾ (DFI12712)	Ja	Ja	Ja	-
ASCEND-Peds ¹⁾ (DFI13803)	Ja	Ja ²⁾	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Der pU stellt die Ergebnisse der Studie ASCEND-Peds unterstützend in Modul 4 des Nutzendossiers dar und führt einen Evidenztransfer zur Ableitung des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population durch.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien ASCEND und ASCEND-Peds entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren. In die Studie ASCEND wurden Erwachsene mit ASMD eingeschlossen und in die Studie ASCEND-Peds Kinder und Jugendliche mit ASMD.

Zur Nutzenbewertung für Olipudase alfa herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Olipudase alfa [13]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ASCEND (DFI12712) [17,18,19]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie ASCEND-Peds (DFI13803) [14,15,16]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Olipudase alfa basieren auf der den Studien ASCEND (DFI12712) und ASCEND-Peds (DFI13803). Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 3 bis 7 charakterisiert.

2.2.1 Studie ASCEND

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ASCEND

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>ASCEND ist eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie, in der 36 Personen mit ASMD randomisiert im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Olipudase alfa und Placebo zugeteilt wurden.</p> <p>Die Studie gliedert sich in 2 aufeinanderfolgende Hauptphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase (PAP); Tag 1 bis Woche 52. • Einarmige, offene Verlängerungsphase, in der auch die Personen im Placebo-Arm eine Behandlung mit Olipudase alfa erhielten; bis zu 4 Jahre, noch laufend. <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die PAP herangezogen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre. • Dokumentierter Mangel an saurer Sphingomyelinase (nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten) und klinische Diagnose von ASMD-Typ B. • $DL_{CO} \leq 70$ % vom Sollwert. • Milzvolumen von ≥ 6 MN. Personen, 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. • Wert von ≥ 5 auf dem SRS-Fragebogen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl von $< 60 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Durchschnitt von 2 Messungen). • Internationale Normalisierte Ratio $> 1,5$. • ALT oder AST > 250 IU/l oder Gesamtbilirubin $> 1,5$ mg/dl (ausgenommen Personen mit Gilbert-Syndrom). • Vorgeschichte größere Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber). • Unwillen oder Unfähigkeit 10 Tage vor und 3 Tage nach den im Protokoll festgelegten Leberbiopsien, auf die Anwendung von Medikamenten oder pflanzlichen Präparaten, die potentiell 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. • Personen, die Medikamente benötigen, welche die Olipudase-alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin oder trizyklische Antidepressiva). • Personen, die eine invasive Beatmung benötigen. • Personen, die für mehr als 12 Stunden täglich (während der Wachphase) eine non-invasive Beatmung benötigen.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte	Gescreent gesamt: N = 62 Randomisiert: N = 36 Olipudase alfa: N = 18 Placebo: N = 18
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienzentren Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Türkei, Großbritannien, USA. Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste Person: 18.12.2015 • Letzte Visite / Letzter Kontakt letzte Person für die PAP: 17.10.2019
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (in MN)¹⁾. • Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert). Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (in MN). • Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl. • Veränderung des Schweregrads der Fatigue mittels BFI-Item 3. • Veränderung des Schmerzschweregrads mittels BPI-SF-Item 3. • Veränderung des Schweregrads der Dyspnoe mittels FACIT-Dyspnea-SF. • Veränderung des SRS²⁾. <u>Andere Fragebögen</u> <ul style="list-style-type: none"> • BFI • BPI-SF • FACIT-Dyspnea-SF • Niemann-Pick-B (NPB) Fragebogen zur Gesundheitsbewertung³⁾ • SF-36 • EQ-5D-5L • Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Produktivität Sicherheitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Globale Bewertung der Veränderung durch den Arzt / die Ärztin • PGIS • PGIC

¹⁾ Nur in USA: Kombiniert mit der Veränderung im SRS von Baseline zu Woche 52; wurde als "kombinierter Milz-Endpunkt" bezeichnet.

²⁾ Keine separate Auswertung in den USA, da SRS Teil des primären kombinierten Milz-Endpunkt ist.

³⁾ Der Fragebogen wurde vom pU nicht mit den Studienunterlagen vorgelegt und vom pU in Modul 4 nicht herangezogen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea – 10-item Short Form; MN: Vielfaches des Normalwerts; PAP: Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form 36; SRS: Splenomegaly Related Score.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie ASCEND

Intervention	Kontrolle
<p>Olipudase alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: Anfangsdosis: 0,1 mg /kg intravenöse Infusion. • Dosissteigerung¹⁾ gemäß Fachinformation über 14 Wochen in beiden Studienarmen (siehe Tabelle 1). • Während der PAP ist jeweils eine erneute Verabreichung der Dosis zu Woche 0 (0,1 mg/kg) und in Woche 4 (0,3 mg/kg oder) erlaubt. • Erhaltungsdosis: 3,0 mg/kg intravenöse Infusion, alle 2 Wochen (PAP). 	<p>Placebo</p> <p>Wie bei Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff.</p>
<p>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</p> <p>Wenn eines der folgenden UE auftrat, wurde die Dosierung vorübergehend eingestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes SUE, das nicht mit der Grunderkrankung der Patientin / des Patienten zusammenhängt und im Zusammenhang mit der Studienbehandlung steht. • Jede Erhöhung von AST, ALT, Gesamtbilirubin oder AP > 3 x des Ausgangswerts (vor Beginn der Olipudase-alfa-Behandlung) und > ULN. • Jeder Anstieg in Gesamtbilirubin oder AP > 1,5 x des Ausgangswerts bei Vorliegen einer AST oder ALT > 2 x ULN. • Jeder Anstieg in ALT oder AST > 3 x ULN in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST > 2 x des Ausgangswerts (vor Beginn der Olipudase-alfa-Behandlung) mit Symptomen wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Hautausschlag oder Eosinophilie (> ULN). • Jedes UE, das nach Ansicht des Prüfpersonals oder des Sponsors mit erheblichen Sicherheitsbedenken von Olipudase alfa in der verabreichten Dosis verbunden ist. 	

¹⁾ Während der PAP wurden die Studienteilnehmenden im Krankenhaus vor und mindestens 24 Stunden nach der Infusion während der Dosissteigerung (d. h. bis Woche 16) und den vierteljährlichen Studienvisiten überwacht. Bei allen anderen Infusionen wurden die Studienteilnehmenden aus Sicherheitsgründen für mindestens 1 Stunde nach dem Ende der Infusion überwacht.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; PAP: Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs.

Protokolländerungen

Es wurden 13 Änderungen des Originalprotokolls vom 02.04.2013 vorgenommen. Zudem gab es zwei länderspezifische Amendments der Protokollversion 4, die keine relevanten Änderungen für die Nutzenbewertung enthalten. Der Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden am 18.12.2015 erfolgte unter Protokollversion 4 vom 31.05.2015. Die danach vorgenommenen relevanten Protokolländerungen sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ASCEND

Veränderte Protokollversion	Relevante Änderungen
Version 5 vom 01.02.2016 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Streichung des 3. Studienarms (Olipudase-alfa-Dosis = 1,0 mg/kg) aus der Studie und Änderung des Verteilungsverhältnisses von 2:1:2 auf 1:1, um die geplante Anzahl Personen pro Studienarm von 14 auf 18 zu erhöhen und eine erhebliche Vergrößerung der gesamten Studienpopulation zu verhindern. • Einschlusskriterium SRS \geq 5 hinzugefügt, um die statistische Power der Auswertung des Endpunkts „Veränderung des SRS von Baseline zu Woche 52“ zu erhöhen.
Version 6 vom 08.02.2016 ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Nach Aufforderung der FDA wurden die Endpunkte „PGIS“ und „PGIC“ hinzugefügt. • Änderungen der Kriterien für das Vorliegen von DLT, da möglicherweise Personen in die Studie eingeschlossen werden, bei denen aufgrund von ASMD abnormale LFT vorliegen. Bei diesen Personen könnte aufgrund der Schwankungen in den LFT fälschlicherweise als DLT klassifiziert werden.
Version 7 vom 24.08.2017 ¹⁾	Keine relevanten Änderungen.
Version 8 vom 26.01.2018 ¹⁾	Ausschlusskriterium „Leberzirrhose“ wurde gestrichen.
Version 9 vom 18.09.2018 ¹⁾ bis Version 13 vom 02.02.2021 ¹⁾	Keine relevanten Änderungen.

¹⁾ Keine Angabe zu der Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen.

Abkürzungen: ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; DLT: Dosislimitierende Toxizität; FDA: U. S. Food and Drug Administration; LFT: Leberfunktionstest; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SRS: Splenomegaly Related Score.

2.2.2 Studie ASCEND-Peds

Tabelle 6: Charakterisierung der Studie ASCEND-Peds

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>ASCEND-Peds ist eine multinationale, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie bei pädiatrischen Personen im Alter von < 18 Jahren mit nicht-neuronopathischem ASMD. Pädiatrische Patientinnen und Patienten wurden gestaffelt nach 3 Altersgruppen in die Studie aufgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jugendliche: 12 bis < 18 Jahre 2. Kinder: 6 bis < 12 Jahre 3. Säuglinge/Kleinkinder: Geburt bis < 6 Jahre <p>Zunächst wurden Jugendliche in der Studie mit Olipudase alfa behandelt. Nach Überprüfung aller Sicherheitsdaten der ersten 3 Personen wurden Kinder der 2. Alterskohorte mit Olipudase alfa behandelt, anschließend folgte die Behandlung von Säuglingen/Kleinkindern. Anschließend wurden weitere Kinder (< 12 Jahre), die der Altersspanne der Kinder- und der Säuglings-/Kleinkind-Kohorte entsprachen, in die Studie aufgenommen (siehe Abbildung 1).</p> <p>Nach der 64-wöchigen Behandlungsphase können die in Frage kommenden Personen an der Langzeitstudie LTS13632 (noch laufend) teilnehmen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pädiatrische Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit dokumentiertem ASMD (ehemalige Bezeichnung: Niemann-Pick-Erkrankung; nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten und/oder Lymphozyten). • Milzvolumen ≥ 5 MN; Personen, bei denen bereits ein Teil der Milz in einer Teil-Splenektomie entfernt worden war, mussten ein restliches Milzvolumen von ebenfalls ≥ 5 MN aufweisen. • Z-Score für die Körpergröße von -1 oder niedriger. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute oder schnell fortschreitende neurologische Abnormalitäten. • Homozygot für die SMPD1-Genmutationen R495L, L302P oder fs330 oder es liegt eine Kombination dieser Mutationen vor. • Verzögerung der Grobmotorik. • Vorgeschichte größerer Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber). • Personen, die eine invasive Beatmung benötigen. • Personen, die für mehr als 12 Stunden täglich (während der Wachphase) eine non-invasive Beatmung benötigen. • Thrombozytenzahl $< 60 \times 10^3/\mu\text{l}$ zum Zeitpunkt des Screenings. • ALT oder AST > 250 IU/l oder Gesamtbilirubin $> 1,5$ mg/dl zum Zeitpunkt des Screenings. • Internationale Normalisierte Ratio $> 1,5$ zum Zeitpunkt des Screenings. • Personen, die Medikamente benötigen, welche die Olipudase-alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin, trizyklische Antidepressiva).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte	<p>Gescreent gesamt: N = 23 Eingeschlossen: N = 20 Mit Olipudase alfa behandelt: N = 20</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienzentren Brasilien, Frankreich, Deutschland, Italien, Großbritannien, USA. Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste Person: 01.05.2015 • Letzter Visite / Letzter Kontakt letzte Person: 09.12.2019
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Sicherheit (u. a. einschließlich UE infusionsassoziierter Reaktionen) Sekundäre Endpunkte Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Milz- und Lebertvolumen (MN) mittels MRT des Abdomens. • Bewertung der infiltrativen Lungenerkrankung mittels hochauflösender Computertomographie und Röntgenaufnahmen der Brust (an ausgewählten Stellen). • Größenwachstum anhand des z-Scores der Körpergröße. • Lungenfunktionstests. • Globale Bewertung der Veränderung durch den Arzt / die Ärztin. • PedsQL-Kernmodul. • PedsQL Multidimensional Fatigue Scale. • PedsQL Pediatric Pain Questionnaire. • Kognitive und adaptive Funktionstests (Development Profile-3 (DP-3) und Adaptive Behavior Assessment System (ABAS)¹⁾.

¹⁾ Die Fragebögen wurden vom pU nicht mit den Studienunterlagen vorgelegt und vom pU in Modul 4 nicht herangezogen.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MN: Vielfaches des Normalwerts; MRT: Magnetresonanztomographie; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMPD1: Sphingomyelin Phosphodiesterase 1; UE: Unerwünschtes Ereignis.

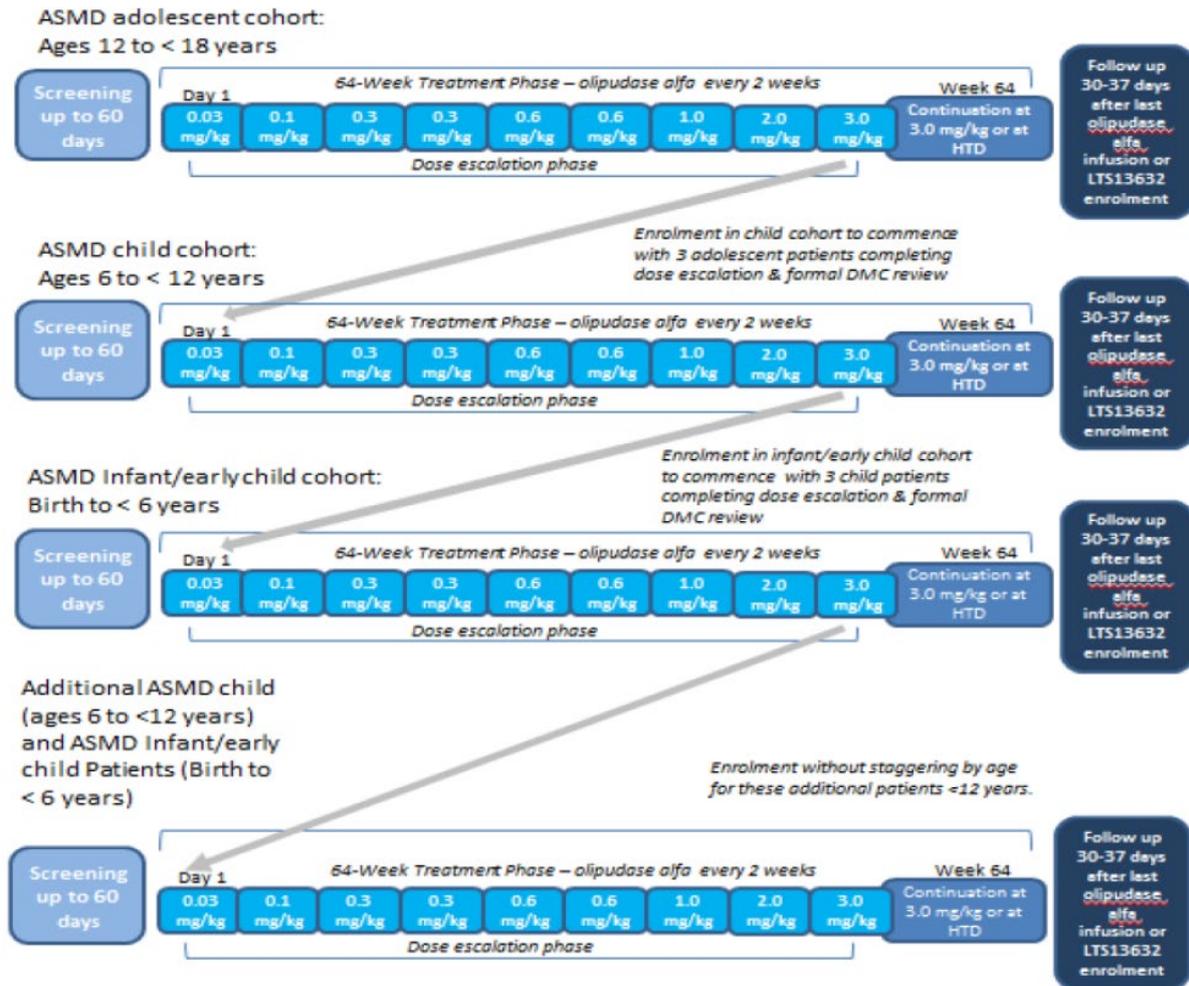


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ASCEND-Peds [13]

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie ASCEND-Peds

Intervention
<p>Olipudase alfa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: Anfangsdosis: 0,03 mg/kg intravenöse Infusion. • Dosissteigerung¹⁾ gemäß Fachinformation über 16 Wochen (siehe Tabelle 1). • Erhaltungsdosis: 3,0 mg/kg intravenöse Infusion, alle 2 Wochen für 64 Wochen.
<p>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</p> <p>Wenn eines der folgenden UE auftrat, wurde die Dosierung vorübergehend eingestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes SUE, das nicht mit der Grunderkrankung der Patientin / des Patienten zusammenhängt und im Zusammenhang mit der Studienbehandlung steht. • Jede Erhöhung von AST, ALT, Gesamtbilirubins oder AP > 3 x des Ausgangswerts (vor Beginn der Olipudase-alfa-Behandlung) und > ULN. • Jeder Anstieg in Gesamtbilirubin oder AP > 1,5 x des Ausgangswerts bei Vorliegen einer AST oder ALT > 2 x ULN. • Jeder Anstieg in ALT oder AST > 3 x ULN in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST > 2 x des Ausgangswerts (vor Beginn der Olipudase-alfa-Behandlung) mit Symptomen wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Hautausschlag oder Eosinophilie (> ULN). • Jedes UE, das nach Ansicht des Prüfpersonals oder des Sponsors mit erheblichen Sicherheitsbedenken von Olipudase alfa in der verabreichten Dosis verbunden ist

¹⁾ Die Studienteilnehmenden wurden im Krankenhaus vor und mindestens 24 Stunden nach der Infusion während der Dosissteigerung und während der ersten 2 Dosen der maximal verträglichen Dosis im Krankenhaus überwacht. Nach der 2. Infusion mit der höchsten verträglichen Dosis sowie den vierteljährlichen Studienvisiten wurden die Studienteilnehmenden mindestens für 3 Stunden nach Abschluss der Infusion überwacht und konnten im Ermessen des Prüfpersonals entlassen werden.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs.

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 19.09.2014 vorgenommen. Der Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden am 01.05.2015 erfolgte unter dem Originalprotokoll. Die danach vorgenommenen relevanten Protokolländerungen sind nicht für die Nutzenbewertung relevant.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabellen 3 und 6) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ASCEND und ASCEND-Peds

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		ASCEND	ASCEND-Peds	
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja	Nein ²⁾
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (in % vom Sollwert) ¹⁾		Ja	Ja	Nein ²⁾
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens		Ja	Ja	Nein
SRS		Ja	Nicht erhoben	Nein
BFI Item 3 Summenskalen		Ja	Nicht erhoben	Ja Ergänzend
BPI-SF Item 3 Summenskalen		Ja	Nicht erhoben	Ja Ja ³⁾
FACIT-Dyspnea-SF		Ja	Nicht erhoben	Ja ³⁾
EQ-5D-5L-VAS		Ja	Nicht erhoben	Ja
PGIS		Ja	Nicht erhoben	Ja
PGIC		Ja	Nicht erhoben	Ergänzend
Körpergröße (z-Score)		Nicht erhoben	Ja	Ja
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale		Nicht erhoben	Ja	Ja
PedsQL Pediatric Pain Questionnaire		Nicht erhoben	Ja	Ja
SF-36	Lebensqualität	Ja	Nicht erhoben	Ja
PedsQL-Kernmodul		Nicht erhoben	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse ⁴⁾	Sicherheit	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt in der Studie ASCEND.

²⁾ Die Endpunkte werden als nicht patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen; da es sich um die primären Endpunkte der Studie ASCEND handelt aber im Anhang dargestellt.

³⁾ Ergebnisse aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht dargestellt (siehe Kapitel 3.3.1).

⁴⁾ Primärer Endpunkt in der Studie ASCEND-Peds.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea – 10-item Short Form; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form 36; SRS: Splenomegaly Related Score; VAS: Visuelle Analogskala.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl an Todesfällen wurde in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Milzvolumens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt, als primärer Endpunkt der Studie ASCEND aber im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien ASCEND und ASCEND-Peds wurde das Milzvolumen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Die MRT-Aufnahmen wurden zentral von einem Labor ausgewertet, dessen Personal verblindet war.

Das Milzvolumen wurde zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit „Multiples of Normal“ (MN; Vielfaches des Normalwerts) umgerechnet.

Die prozentuale Veränderung des Milzvolumens von Baseline zu Woche 52 ist ein primärer Endpunkt in der Studie ASCEND und ein sekundärer Endpunkt in der Studie ASCEND-Peds. Für die Studie ASCEND legt der pU zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Verringerung des Milzvolumens von $\geq 30\%$ erreicht haben. Personen mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Das Milzvolumen wird als MN angegeben. Es bleibt jedoch unklar, welcher Wert als „normal“ definiert ist.

Patientenrelevanz und Validität

Der pU beschreibt (für beide Studienpopulationen) beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit dem Milzvolumen. Der Endpunkt wird jedoch ausschließlich mittels bildgebender Verfahren gemessen und eine ausreichende Surrogat-Validierung wurde vom pU nicht vorgelegt. Daher wird der Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Milzvolumens“ als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die Responderchwelle von 30 % wurde basierend auf Expertenempfehlungen für Morbus Gaucher [1,11] bestimmt, einer Krankheit, bei der ebenfalls

eine Splenomegalie auftritt. Inwieweit eine Verringerung des Milzvolumens von 30 % für Patientinnen und Patienten mit ASMD klinisch relevant ist, bleibt unklar.

Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert)

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert)“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt, als primärer Endpunkt der Studie ASCEND aber im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien ASCEND und ASCEND-Peds (ab einem Alter ≥ 5 Jahre zu Baseline) wurde ein Lungenfunktionstest zur Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) standardisiert nach Empfehlungen der American Thoracic Society / European Respiratory Society durchgeführt. Der Lungenfunktionstest sollte bei jeder Studienvisite ungefähr zur gleichen Tageszeit durchgeführt werden und wurde zentral erfasst und analysiert.

Es wird der Gasaustausch über die alveolokapilläre Membran hinweg gemessen. Hierzu müssen die Patientinnen und Patienten eine bestimmte Menge CO einatmen 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 in „% vom Sollwert“ angegeben.

Die prozentuale Veränderung der DL_{CO} ist ein primärer Endpunkt in der Studie ASCEND und ein sekundärer Endpunkt in der Studie ASCEND-Peds. Für die Studie ASCEND legt der pU zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 % erreichten. Personen mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der pU beschreibt beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit der DL_{CO}, die als Indikator einer interstitiellen Lungenerkrankung herangezogen wird. Der Endpunkt wird jedoch ausschließlich mittels Laborparameter gemessen und eine ausreichende Surrogat-Validierung wurde vom pU nicht vorgelegt. Daher wird der Endpunkt „Prozentuale Veränderung der DL_{CO}“ als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die Responderschwelle von 15 % wurde basierend auf Expertenempfehlungen und Studien für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) bestimmt [5,12]. Inwieweit eine Veränderung des DL_{CO} für Patientinnen und Patienten mit ASMD klinisch relevant ist, bleibt unklar.

Prozentuale Veränderung des Lebertolumens

Der Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Lebertolumens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien ASCEND und ASCEND-Peds wurde das Lebertolumen mittels MRT erfasst. Die MRT-Aufnahmen wurden zentral von einem Labor ausgewertet, dessen Personal verblindet war. Das Lebertolumen wurde zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Das Lebervolumen wird als MN angegeben. Es bleibt jedoch unklar, welcher Wert als „normal“ definiert ist.

Patientenrelevanz und Validität

Der pU beschreibt die Vergrößerung der Leber als zentrale Krankheitsmanifestation der ASMD, welche mit Beeinträchtigungen einhergeht. Der Endpunkt wird jedoch ausschließlich mittels bildgebender Verfahren gemessen und eine ausreichende Surrogat-Validierung wurde vom pU nicht vorgelegt. Daher wird der Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Lebervolumens“ als nicht patientenrelevant eingeschätzt.

SRS – Splenomegaly Related Score

Der Endpunkt „SRS“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-nachgewiesener Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND wurde mithilfe des SRS der subjektive Eindruck von Patientinnen und Patienten zu Auswirkungen einer Splenomegalie abgefragt. Der SRS besteht aus den 5 Items „Abdominaler Schmerz“, „Abdominales Unwohlsein“, „Frühes Sättigungsgefühl“, „Erscheinungsbild des Abdomens“ und „Fähigkeit zum Vorneüberbeugen“. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 24 Stunden. Die Items wurden aus dem Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) ausgewählt und werden auf einer Skala von 0 („abwesend“) bis 10 („schlimmste vorstellbare“) angegeben. Die Erfassung erfolgte mittels eines elektronischen Tagebuchs für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite bzw. vor der nächsten Quartalsvisite. Über die 7 Tage wurde ein Mittelwert (MW) des SRS-Gesamtscores gebildet. Zusätzlich wurden 2 Domänen-Scores gebildet. Die Items „Abdominaler Schmerz“, „Abdominales Unwohlsein“ und „Frühes Sättigungsgefühl“ wurden in der Symptomdomäne zusammengefasst. Die Items „Schwierigkeiten beim Vorneüberbeugen“ und „Erscheinungsbild des Abdomens“ wurden in der Belastungsdomäne zusammengefasst. Über die 7 Tage wurde ein Mittelwert für die Subdomänen gebildet. Der pU legt im SAP spezifizierte Responderanalysen vor. Für diese werden Personen mit einer Reduktion des SRS um $\geq 12,5$ Punkte (primäre MID) bzw. 18 Punkte (sekundäre MID) zu Woche 52 als Responder gewertet. Der pU zieht für sein Nutzendossier die MID ≥ 18 Punkte heran, da sie, laut pU, die konservativere Relevanzschwelle darstellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Vom pU wurden der SRS-Fragebogen sowie ein Manual zum Fragebogen nicht eingereicht. Es kann nicht nachvollzogen werden, warum 5 einzelne Items aus dem MFSAF, der auch nicht vom pU vorgelegt wurde, ausgewählt wurden.

Patientenrelevanz und Validität

Der SRS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der direkt spürbare Auswirkungen der Splenomegalie abfragt. Die einzelnen Symptome sind patientenrelevant. Es wurden jedoch keine Validierungsstudien für den SRS vom pU vorgelegt. Die Validität des SRS kann daher nicht beurteilt werden.

BFI – Brief Fatigue Inventory

Der Endpunkt „BFI-Item 3“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die beiden Summenskalen des BFI werden aufgrund von nicht nachgewiesener Validität ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND wurde mithilfe des patientenberichteten BFI-Fragebogens der Schweregrad der Fatigue und das Ausmaß der dadurch erlebten Beeinträchtigung im täglichen Leben erfasst. Der BFI umfasst 9 Items, die in die beiden Domänen „Schwere der Fatigue“ (3 Items) und „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ (6 Items) aufgeteilt werden können. Item 3 des BFI erfasst das stärkste Ausmaß der Fatigue. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 24 Stunden. Die Items werden auf einer Skala von 0 („keine Fatigue“ bzw. „keine Einschränkungen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Fatigue“ bzw. „vollständige Einschränkung“) beantwortet. Der vollständige Fragebogen wurde zu Baseline und dann alle 6 Monate ausgefüllt, Item 3 des BFI wurde zusätzlich mittels eines elektronischen Tagebuchs für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite bzw. vor der nächsten Quartalsvisite erfasst. Bei Patientinnen und Patienten mit Werten im Item 3 des BFI für mindestens 4 der 7 Tage wurde der Mittelwert gebildet, um den Score für den jeweiligen Messzeitpunkt zu ermitteln.

Der pU legt eine im SAP spezifizierte Responderanalyse für Item 3 des BFI vor. Für diese werden Personen mit einer Reduktion des BFI-Item 3 um $\geq 1,7$ Punkte (primäre MID) bzw. $\geq 2,5$ Punkte (sekundäre MID) zu Woche 52 als Responder gewertet. Der pU zieht für sein Nutzendossier die MID $\geq 2,5$ Punkte heran, da sie, laut pU, die konservativere Relevanzschwelle darstellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „BFI“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „BFI“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. Laut Entwicklungsstudie [8] erhebt der BFI ein einzelnes Konstrukt. Auswertungen für den Gesamtscore des BFI liegen jedoch nicht vor. Da der pU keine Validierungsstudien für die beiden Summenskalen des BFI vorgelegt hat, werden die Ergebnisse der Summenskalen ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Das Responsekriterium von 1,7 Punkten wird für Item 3 des BFI herangezogen, da es die beste vorgelegte und präspezifizierte Annäherung an eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite darstellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte beachtet werden, dass das Instrument mit einem Bezugszeitraum von 24 Stunden vor der Studienvisite (bzw. bei Item 3 die Woche vor der Studienvisite) und 2 Studienvisiten (bzw. bei Item 3 4 Studienvisiten) nach Baseline nur Aussagen für einen geringen Anteil der Studienzeit erlaubt.

BPI-SF – Brief Pain Inventory – Short Form

Der Endpunkt „BPI-SF“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND wurde mithilfe des patientenberichteten BPI-SF der Schweregrad der Schmerzen und das Ausmaß der dadurch erlebten Beeinträchtigung im täglichen Leben erfasst. Der Fragebogen umfasst 15 Items, von denen 11 in die beiden Domänen „Schmerzintensität“

(4 Items) und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ (7 Items) aufgeteilt werden können. Item 3 des BPI-SF erfasst den schlimmsten Schmerz. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 24 Stunden. Die Items werden auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen“ bzw. „keine Beeinträchtigung“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Schmerzen“ bzw. „stärkste Beeinträchtigung“) beantwortet. Der vollständige Fragebogen wurde zu Baseline und dann alle 6 Monate ausgefüllt, Item 3 des BPI-SF wurde zusätzlich mittels eines elektronischen Tagebuchs für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite bzw. vor der nächsten Quartalsvisite erfasst.

Der pU legt eine im SAP spezifizierte Responderanalyse für Item 3 des BPI-SF vor. Für diese werden Personen mit einer Reduktion des BPI-SF-Item 3 um $\geq 2,5$ Punkte (primäre MID) bzw. $\geq 4,0$ Punkte (sekundäre MID) zu Woche 52 als Responder gewertet. Der pU zieht für sein Nutzendossier die MID $\geq 4,0$ Punkte heran, da sie, laut pU, die konservativere Relevanzschwelle darstellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „BPI-SF“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „BPI-SF“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Das Responsekriterium von 2,5 Punkten wird für Item 3 des BPI-SF herangezogen, da es die beste vorgelegte und präspezifizierte Annäherung an eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite darstellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte beachtet werden, dass das Instrument mit einem Bezugszeitraum von 24 Stunden vor der Studienvsitede (bzw. bei Item 3 die Woche vor der Studienvsitede) und 2 Studienvsiteden (bzw. bei Item 3 4 Studienvsiteden) nach Baseline nur Aussagen für einen geringen Anteil der Studienzeit erlaubt.

FACIT-Dyspnea-SF

Der Endpunkt „FACIT-Dyspnea-SF“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea – 10-item Short Form (FACIT-Dyspnea-SF) ist ein patientenberichteter Fragebogen mit je 10 Fragen zur Schwere der Dyspnoe und damit verbundenen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit. Die Items beider Domänen wurden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von 0 („keine Atemnot“ bzw. „keine Schwierigkeiten“) bis 3 („schwere Atemnot“ bzw. „große Schwierigkeiten“) beantwortet. Für die erste Domäne, „Schwere der Dyspnoe“, gibt es auch die Möglichkeit anzugeben, dass eine Aktivität nicht durchgeführt wurde und ob es an der Kurzatmigkeit lag. Sollte dies der Fall sein, wird das Item mit 3 bewertet. Wurde die Aktivität aus einem anderen Grund nicht ausgeführt, wird es als fehlender Wert gezählt. Für die dazugehörigen Fragen in der zweiten Domäne, bei denen jeweils die funktionalen Einschränkungen bei den Aktivitäten aus der ersten Domäne angegeben werden, wurde ebenso verfahren. Die Werte werden für beide Domänen aufaddiert und transformiert. Der Dyspnoe-Score kann Werte zwischen 27,7 und 75,9 annehmen, der Funktionseinschränkungen-Score Werte zwischen 29,7 und 76,7. Höhere Werte kennzeichnen schwerere Beschwerden/Einschränkungen. Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage. Die Erfassung erfolgte mittels eines elektronischen Tagebuchs vor oder am Tag der Baseline-Visite bzw. der nächsten Quartalsvisite.

Für die Auswertung als sekundärer Endpunkt zieht der pU nur die Domäne „Schwere der Dyspnoe“ des FACIT-Dyspnea-SF heran. Hierzu legt er im SAP spezifizierte Responderanalysen vor. Für diese werden Personen mit einer Reduktion in der Skala „Schwere der Dyspnoe“ um $\geq 7,0$ Punkte (primäre MID) und $\geq 5,6$ Punkte (sekundäre MID) zu Woche 52 als Responder gewertet. Der pU zieht für das Nutzendossier die primäre MID heran, da sie, laut pU, die konservativere Relevanzschwelle darstellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es bleibt unklar, warum der pU nur die Domäne „Schwere der Dyspnoe“, nicht jedoch die Domäne „Funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“ für sein Nutzendossier heranzieht. Im Studienbericht wurde lediglich auf patientenindividuelle Daten hingewiesen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „FACIT-Dyspnea-SF“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „FACIT-Dyspnea-SF“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Die präspezifizierten Respondersthwellen von 5,6 und 7,0 Punkten entsprechen nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite der Skala „Schwere der Dyspnoe“ und werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Eine Respondersthwellen von 7,23 Punkten entspricht genau 15 % der Skalenspannweite.

EQ-5D-5L-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND wurde die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) eingesetzt. Die VAS erfasst die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands und reicht von 0 („denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bis 100 („denkbar bester Gesundheitszustand“). Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die EQ-5D-5L-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen.

PGIS – Patient Global Impression of Symptom Severity

Der Endpunkt „PGIS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND wurde mithilfe des PGIS der subjektive Eindruck einer Person zur Schwere der Krankheitssymptome erfasst. Der PGIS besteht aus 4 Fragen, die sich auf die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ beziehen und anhand einer 5-Punkte-Skala (0 = „keine“; 1 = „gering“; 2 = „moderat“; 3 = „schwer“; 4 = „sehr schwer“) bewertet werden. Ein Wert von 3 wird als mittlerer Schweregrad und alles darüber als höherer Schweregrad eingeordnet. Als Bezugszeitraum wird die vergangene Woche angegeben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der Endpunkt wurde nach Aufforderung der U. S. Food and Drug Administration (FDA) mit Protokollamendment 8 (08.02.2017) eingeführt. Es bleibt unklar, wie viele Personen bis zu diesem Zeitpunkt schon in die Studie eingeschlossen waren und für wie viele Personen somit keine Erhebung des PGIS erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PGIS“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „PGIS“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PGIC – Patient Global Impression of Change

Der Endpunkt „PGIC“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Erhebung mittels PGIS als valider eingeschätzt wird und durch diesen Endpunkt ähnliche Symptome erhoben werden.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND wurde mithilfe des PGIC der subjektive Eindruck einer Person zur Veränderung des klinischen Gesundheitszustands im Vergleich zu Behandlungsbeginn erfasst. Der PGIC besteht aus 5 Fragen, die sich auf die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“, „Atemnot“ und „Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen“ beziehen und anhand von 7-Punkte-Skalen von 1 (= „sehr große Verbesserung“) über 4 (= „keine Veränderung“) bis 7 (= „sehr große Verschlechterung“) beantwortet werden. Die Scores wurden dann in Werte von 3 (= „sehr große Verbesserung“), 0 (= „keine Änderung“), bis -3 (= „sehr große Verschlechterung“) konvertiert. Die Fragen werden einzeln ausgewertet.

Für die Auswertung der Personen mit einer Verbesserung wurden Personen als Responder gewertet, wenn sie im jeweiligen Item des PGIC eine „geringe Verbesserung“, „große Verbesserung“ oder „sehr große Verbesserung“ aufwiesen. Personen mit „keiner Veränderung“, „geringer Verschlechterung“, „großer Verschlechterung“ und „sehr großer Verschlechterung“ wurden als Non-Responder gewertet. Personen mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der Endpunkt wurde nach Aufforderung der FDA mit Protokollamendment 8 (08.02.2017) eingeführt. Es bleibt unklar, wie viele Personen bis zu

diesem Zeitpunkt schon in die Studie eingeschlossen waren und für wie viele Personen somit keine Erhebung des PGIC erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PGIC“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Dies scheint jedoch nicht möglich zu sein. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Auch sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias [6,9,10]. Diese Faktoren scheinen relevant für die vorliegende Erhebung zu sein, bei der für einen 52-wöchigen Zeitraum im variablen Erkrankungsbild von ASMD eine Einschätzung getroffen wird. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass durch den PGIC im Vergleich zum PGIS keine wesentlichen, zusätzlichen Informationen generiert werden. Da die Erhebung des PGIS als valider eingeschätzt wird und durch diesen Endpunkt ähnliche Symptome erhoben werden, wird in der vorliegenden Konstellation der PGIC ergänzend dargestellt.

Körpergröße (z-Score)

Der Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND-Peds wurde die Körpergröße als Stehhöhe für Personen > 2 Jahre und als Liegelänge für Personen ≤ 2 Jahre erfasst. Die körperliche Untersuchung sollte vorzugsweise immer von derselben Person bei allen Studienvisiten durchgeführt werden. Für die Körpergröße wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores angegeben. Der z-Score bezeichnet dabei die Anzahl der Standardabweichungen, um die die Größe des Kindes vom Mittelwert abweicht. Ein z-Score von 0 bedeutet, dass der gemessene Wert dem Mittelwert der Referenzpopulation entspricht. Bei +1 bzw. -1 liegt der Wert eine Standardabweichung über bzw. unter dem Mittelwert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, auf welche Referenzpopulation sich die z-Scores beziehen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Körpergröße (z-Score)“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PedsQL Multidimensional Fatigue Scale

Der Endpunkt „PedsQL Multidimensional Fatigue Scale“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND-Peds wurde die Multidimensional Fatigue Scale des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) zur Erfassung der Fatigue eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 18 Items, die 3 Domänen (mit jeweils 6 Items) zugeordnet werden: „Allgemeine Fatigue“, „Schlaf/Ruhe“ und „Kognitive Fatigue“ [21]. Es existieren selbstberichtete und von Eltern berichtete Versionen für Kinder im Alter von 5–7, 8–12 und 13–18 Jahren. Für 2- bis 4-Jährige gibt es eine Version, die von den Eltern ausgefüllt wird. Die 18 Items werden in fast allen Versionen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („nie“) bis 4 („fast immer“) angegeben. Die selbstberichtete Version für 5- bis 7-Jährige hat eine 3-Punkte-Likert-Skala (0 = „nie“; 2 = „manchmal“; 4 = „oft“). Die Werte werden in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte weniger Fatigue anzeigen. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt für den Gesamtscore. Der Gesamtscore errechnet sich aus der Summe aller Item-Werte geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf welchen Bezugszeitraum sich der Fragebogen bezieht.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PedsQL Multidimensional Fatigue Scale“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt. Die Version zur Selbstbewertung wird daher für die vorliegende Altersgruppe ab 5 Jahren berücksichtigt. Für die Altersgruppe 2–4 Jahre wird die fremdberichtete Elternversion berücksichtigt.

Validität

Die Validität des Endpunkts „PedsQL Multidimensional Fatigue Scale“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PedsQL Pediatric Pain Questionnaire

Der Endpunkt „PedsQL Pediatric Pain Questionnaire“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND-Peds wurde der Pediatric Pain Questionnaire des PedsQL zur Erfassung von Schmerzen eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 3 Items („Aktueller Schmerz“; „Schlimmster Schmerz“; „Ort des Schmerzes“). Die ersten beiden Items werden auf einer VAS von 0 bis 100 mm angegeben und einzeln ausgewertet. Höhere Werte weisen dabei auf stärkere Schmerzen hin. Für Personen im Alter von 5 bis 18 Jahren existiert eine selbstberichtete Version und eine von den Eltern berichtete Version. In der ASCEND-Peds wurden nur die Items „Aktueller Schmerz“ und „Schlimmster Schmerz“ abgefragt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf welchen Bezugszeitraum sich der Fragebogen bezieht.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PedsQL Pediatric Pain Questionnaire“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt. Die Version zur Selbstbewertung wird daher für die vorliegende Altersgruppe ab 5 Jahren berücksichtigt.

Validität

Basierend auf der Augenscheinvalidität wird das Instrument als geeignet angesehen, um die Schmerzintensität zu erfassen.

2.3.3 Lebensqualität

SF-36 – Short-Form 36

Der Endpunkt „SF-36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND wurde Version 2 des SF-36 zur Erhebung der selbstberichteten Lebensqualität eingesetzt.

Der SF-36 beinhaltet 36 Items, die 8 Dimensionen zugeordnet werden: „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“. Zusätzlich werden die 8 Domänen zu einem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary) und einem psychischen Summenscore (Mental Component Summary) zusammengefasst. Das Scoring erfolgte mittels QualityMetric's Health Outcomes Scoring Software. Für die Domänen- und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bezugszeitraum sind die vergangenen 4 Woche. [22]

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität mittels SF-36 wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Endpunkt „SF-36“ wird als valides Erhebungsinstrument bewertet.

PedsQL-Kernmodul

Der Endpunkt „PedsQL-Kernmodul“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie ASCEND-Peds wurde das PedsQL-Kernmodul zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Der PedsQL für 5- bis 18-Jährige besteht aus 23 Items, die in 4 Domänen („Körperliche Funktion“, „Emotionale Funktion“, „Soziale Funktion“, „Schulische Funktion“) unterteilt werden können. Es existiert eine eltern- und eine patientenberichtete Version. Für 2- bis 4- Jährige umfasst der von den Eltern auszufüllende Fragebogen 21 Items mit denselben Domänen. Die Items werden in allen Versionen auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („nie“) bis 4 („fast immer“) bzw. für die selbstberichtete Version der 5- bis 7-Jährigen auf einer 3-

Punkte-Likert-Skala (0 = „nie“; 2 = „manchmal“; 4 = „oft“) angegeben. Die Werte werden anschließend in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, auf der höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Es werden 3 Summenwerte gebildet: Gesamtscore (23 Items), Summenwert der physischen Gesundheit (8 Items) und Summenwert der psychosozialen Gesundheit (15 Items).

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf welchen Bezugszeitraum sich der Fragebogen bezieht.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PedsQL-Kernmodul“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt. Die Version zur Selbstbewertung wird daher für die vorliegende Altersgruppe ab 5 Jahren berücksichtigt. Für die Altersgruppe 2–4 Jahre wird die fremdberichtete Elternversion berücksichtigt.

Validität

Der Endpunkt „PedsQL-Kernmodul“ wird als valides Erhebungsinstrument bewertet.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien ASCEND und ASCEND-Peds war ein unerwünschtes Ereignis (UE) als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert. Dabei musste nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang mit der verabreichten Behandlung bestehen.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23.1, kodiert. Der Schweregrad der UE wurde anhand von 3 Kategorien unterschieden. Hierbei handelt es sich um eine studienindividuelle Einteilung:

- Mild: Keine Einschränkung der täglichen Aktivität und keine obligatorische korrigierende/symptomatische Behandlung erforderlich.
- Moderat: Behindert die tägliche Aktivität und/oder erfordert eine korrigierende/symptomatische Behandlung.
- Schwer: Verhindert tägliche Aktivitäten und erfordert eine obligatorische korrigierende/symptomatische Behandlung.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse erfasst, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts führten,
- zu anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Beeinträchtigung führten,
- angeborene Anomalien oder Geburtsfehler waren,
- wichtige medizinische Ereignisse umfassten, die Studienteilnehmende auf andere Weise gefährdeten und ein Eingreifen erforderten, um eines der obigen aufgeführten Ereignisse zu verhindern (z. B. Ereignisse wie allergischer Bronchospasmus, Blutdyskrasien, Krämpfe oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit).

In beiden Studien wurden alle UE ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung bis Studienende aufgezeichnet. Die vorliegenden Auswertungen zum Auftreten von UE beziehen sich bei beiden Studien auf UE, die ab der ersten Infusion der Studienmedikation aufgetreten sind (Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)). Im Folgenden werden TEAE als UE bezeichnet. In beiden Studien wurden alle Personen telefonisch einer abschließenden Sicherheitsnachbeobachtung unterzogen, 30 bis 37 Tage nach der letzten Infusion in der Studie. In der Studie ASCEND-Peds erfolgte die Nachbeobachtung bei Personen, die nicht an der Langzeitstudie teilnahmen oder die eine Behandlungslücke zwischen dem Ende des 64-wöchigen Behandlungszeitraums der Studie ASCEND-Peds und der Aufnahme in die Langzeitstudie aufwiesen.

In beiden Studien wurden die folgenden UE von besonderem Interesse präspezifiziert:

- Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)¹
 - Hypersensitivität
 - Akute-Phase-Reaktion
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Algorithmusdefinierte IAR²
- Folgende Laborwerte und Symptome (Dosislimitierende Toxizität (DLT))
 - DLT1: Anstieg in AST, ALT, Gesamtbilirubin oder AP > 3-facher Ausgangswert (vor Beginn der Olipudase-alfa-Therapie) und > ULN.
 - DLT2: Anstieg des Gesamtbilirubins oder AP > 1,5-facher Ausgangswert bei Vorliegen von AST oder ALT > 2-fach ULN.
 - DLT3: Anstieg von ALT oder AST > 3-fach ULN in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST > 2-facher Ausgangswert (vor Beginn der Olipudase-alfa-Therapie) mit Symptomen wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag oder Eosinophilie (> ULN).

In beiden Studien waren im SAP UE von sonstigem Interesse definiert:

- Infektionen: SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“
- Blutungen: SMQ „Blutungen (breiter und enger Anwendungsbereich)“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden können.

¹ Alle UE, die während der Infusion oder innerhalb von bis zu 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und nach Einschätzung des Prüfpersonals oder des Sponsors mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen oder ein Zusammenhang zumindest vermutet werden kann.

² Alle UE, die zwischen dem Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach dem Ende der Infusion auftreten, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung gesehen wird. Zudem werden alle UE mit fehlender Zeitangabe, die am selben Tag oder am Tag nach der Infusion auftraten, zu algorithmusdefinierten IAR gezählt.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ASCEND findet sich in Tabelle 9 und die der Studie ASCEND-Peds in Tabelle 10.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ASCEND

Endpunkt	Studienvisite (Woche)	Screening (Tag -60 bis -1)	Dosiseskalations- phase (Tag 1 bis W16)	Behandlungsphase (W18 bis W52)		
			W14 QV	W26 QV	W38 QV	W52 QV
Todesfälle			kontinuierlich			
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens ¹⁾²⁾		x		x		x
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (in % vom Sollwert) ¹⁾		x		x		x
BFI		x ³⁾	x ⁴⁾	x ³⁾	x ⁴⁾	x ³⁾
BPI-SF		x ³⁾	x ⁴⁾	x ³⁾	x ⁴⁾	x ³⁾
FACIT-Dyspnea-SF ⁵⁾		x	x	x	x	x
EQ-5D-5L-VAS		x		x		x
PGIS		x	x	x	x	x
PGIC			x	x	x	x
SF-36		x		x		x
Unerwünschte Ereignisse			kontinuierlich			

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

²⁾ Die Patientinnen und Patienten durften vor einer MRT-Untersuchung des Abdomens ≥ 6 Stunden lang keine feste Nahrung zu sich nehmen.

³⁾ Vollständige Erhebung des BFI und BPI-SF sowie zusätzliche Erhebung des BFI-Item 3 / BPI-SF-Item 3 mittels elektronischen Tagebuchs für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite bzw. vor der nächsten Quartalsvisite.

⁴⁾ Nur Erhebung des BFI-Item 3 / BPI-SF-Item 3 mittels elektronischen Tagebuchs für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite bzw. vor der nächsten Quartalsvisite.

⁵⁾ Erhebung mittels elektronischen Tagebuchs vor dem Tag der Baseline-Visite bzw. der nächsten Quartalsvisite. Wenn das elektronischen Tagebuch am Tag vor der Infusion nicht ausgefüllt wurde (versäumter Eintrag an Tag 7), konnte der Eintrag von Tag 7 in der Klinik vor der Infusion des Studienmedikaments gemacht werden.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea – 10-item Short Form; MRT: Magnetresonanztomographie; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; PGIC: Patient Global Impression of Change; QV: Viertel-jährliche Visite; SF-36: Short-Form 36; VAS: Visuelle Analogskala; W: Woche.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ASCEND-Peds

Endpunkt	Studienvisite (Woche)	Screening (Tag -60 bis -1)	Behandlungsphase (Tag 1 bis W64)					
			Tag 1 / WO	W12 QV	W26 QV	W38 QV	W52 QV	W64
Todesfälle			kontinuierlich					
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens ¹⁾²⁾		x			x		x	
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (in % vom Sollwert) ¹⁾³⁾		x			x		x	
Körpergröße (z-Score)		x	x	x	x	x	x	x
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale		x			x		x	
PedsQL Pediatric Pain Questionnaire		x			x		x	
PedsQL-Kernmodul		x			x		x	
Unerwünschte Ereignisse			kontinuierlich					

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

²⁾ Die Patientinnen und Patienten durften vor einer MRT-Untersuchung des Abdomens ≥ 6 Stunden lang keine feste Nahrung zu sich nehmen.

³⁾ Erhebung ab einem Alter ≥ 5 Jahre zu Baseline.

Abkürzungen: DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; MRT: Magnetresonanztomographie; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QV: Vierteljährliche Visite; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Studie ASCEND

Der finale SAP liegt in der Version 3 vom 04.11.2019 vor. Die Responderanalysen in BFI-Item 3, BPI-SF-Item 3 und FACIT-Dyspnea-SF wurden nach Aufforderung der Zulassungsbehörden im finalen SAP aufgenommen und erfolgte somit nach der letzten Visite der/des letzten Patientin/ Patienten für die kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase (17.10.2019).

Analysepopulationen

- Modified Intention-To-Treat (mITT)-Population: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben. Die Personen werden in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden.
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben. Die Personen werden gemäß der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Datenschnitte

Vorliegend ist der Datenschnitt vom 15.03.2021. Es liegen die Ergebnisse der kontrollierten doppelblinden Behandlungsphase zu Woche 52 vor.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert), BFI-Item 3, BPI-SF-Item 3, FACIT-Dyspnea-SF, PGIC

- Kontinuierliche Auswertung als Mittelwertdifferenz zu Woche 52 mittels Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM).
- Binäre Auswertung (Responderanalyse) zu Woche 52 mittels logistischer Regression.

BFI, BPI-SF, SF-36, EQ-5D-5L-VAS, PGIS

Kontinuierliche Auswertung als Mittelwertdifferenz zu Woche 52 mittels MMRM.

Unerwünschte Ereignisse

- Deskriptive Auswertung war präspezifiziert.
- Post hoc wurden Relative Risiken mit 95%-KI für alle Sicherheitsendpunkte berechnet.

Subgruppenanalysen

Präspezifizierte Subgruppenanalysen für UE gemäß SAP

- Abnorme ALT- oder AST-Werte bei Baseline (ALT oder AST ≥ 1 ULN vs. < 1 ULN).
- Abnorme Gesamtbilirubin-Werte zu Baseline (Gesamtbilirubin $\geq 1,5$ ULN vs. $< 1,5$ ULN).

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs (N < 10 in den jeweiligen Subgruppen) werden die aufgelisteten Subgruppenanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Für die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte mittels MMRM wurden fehlende Werte als „Missing at Random“ angenommen. Eine Imputation von fehlenden Werten wurde nicht vorgenommen.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für die Responderanalysen in BFI-Item 3, BPI-SF-Item 3 und PGIC wurden vom pU Odds Ratios (OR) berechnet. Diese Effektschätzer werden für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens als nicht adäquat eingeschätzt und daher werden die Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM für die Nutzenbewertung herangezogen. Zusätzlich werden die Ereigniszahlen der Responderanalysen deskriptiv beschrieben. Für den FACIT-Dyspnea-SF liegen keine geeigneten Responderanalysen vor (siehe Kapitel 2.3.2), daher wird die kontinuierliche Auswertung mittels MMRM dargestellt. Für die EQ-5D-5L-VAS und den SF-36 wurden keine Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite vorgelegt, daher werden die kontinuierlichen Auswertungen mittels MMRM dargestellt. Der pU berechnet für die Sicherheitsdaten und die Responderanalysen zur Reduktion der Milzgröße sowie der Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 % als Effektschätzer post hoc Relative Risiken mithilfe von generalisierten gemischten Modellen und wendet dafür die SAS-Prozedur PROC GLIMMIX an. Die Wahl des komplexen Modells wird nicht begründet und es liegen keine näheren Angaben zur Modellspezifikation vor. Es wird davon ausgegangen, dass der pU dieses Modell lediglich verwendet, um Relative Risiken zu berechnen und für Baseline-Werte adjustieren zu können und keine weiteren (zufälligen) Faktoren spezifiziert wurden, sodass das Modell akzeptiert wird. Im Falle von Nullzellen werden keine Korrekturen vorgenommen. In solchen Fällen werden vom pU entweder keine Effektschätzer und p-Werte präsentiert (Responderanalyse) oder unplausible Schätzer und nicht reliable p-Werte (Sicherheitsdaten) dargestellt. Im Falle von Nullzellen werden die geschätzten Parameter daher nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Zudem berechnet der pU für diese Endpunkte

Peto-OR basierend auf Yussuf et al [23]. Dies hat zum Vorteil, dass keine Nullzellenkorrekturen durchgeführt werden müssen. Die Approximation des Relativen Risikos durch das Peto-OR ist in bestimmten Fällen möglich [2]. Die Voraussetzungen sind hier nicht erfüllt und somit werden die Peto-OR nicht dargestellt.

2.4.2 Studie ASCEND-Peds

Der finale SAP liegt in der Version 3 vom 05.11.2019 vor.

Analysepopulationen

- Modified Intention-to-Treat (mITT)-Population: Alle Personen, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben; wird für die Wirksamkeitsanalysen verwendet.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben; wird für die Sicherheitsanalysen verwendet.

Datenschnitte

Interimsanalysen konnten während der Studie und nach Abschluss der wichtigsten Meilensteine einer Kohorte durchgeführt werden, z. B. zu Woche 26 und Woche 52. Vorliegend ist der Datenschnitt zu Woche 64.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Unerwünschte Ereignisse

Deskriptive Auswertung nach Alterskohorten und der Gesamtpopulation.

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens, Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert), Körpergröße (z-Score), PedsQL Multidimensional Fatigue Scale, PedsQL Pediatric Pain Questionnaire, PedsQL-Kernmodul

Im SAP war die Veränderung von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten nach Alterskohorten und der Gesamtpopulation mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) geplant, durchgeführt wurden die Analysen hingegen mittels einer Regression.

Subgruppenanalysen

Es waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant und es wurden keine Subgruppenanalysen post hoc mit dem Dossier vorgelegt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Es werden keine Imputationen für fehlende Werte vorgenommen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 11: Verzerrungspotential der doppelblinden Behandlungsphase der Studie ASCEND

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ASCEND	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Niedrig

¹⁾ Es bestehen Unterschiede im Alter zwischen den Behandlungsgruppen. Studienteilnehmende im Placebo-Arm waren im Median bei ASMD-Diagnose und bei Studieneinschluss ungefähr 10 Jahre jünger als im Olipudase-alfa-Arm. Es wird dennoch nicht davon ausgegangen, dass sich dadurch auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential ergibt.

Abkürzungen: ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ASCEND

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	Ja	Ja ¹⁾²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (in % vom Sollwert)	Ja	Ja ¹⁾³⁾	Nein	Nein	Niedrig
BFI (Summenskalen)	Ja	Ja ¹⁾²⁾	Nein	Nein	Niedrig
BFI-Item 3	Ja	Nein ¹⁾⁴⁾	Nein	Nein	Hoch
BPI-SF-Item 3 ¹⁾	Ja	Nein ¹⁾⁴⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch
EQ-5D-5L-VAS	Ja	Ja ¹⁾²⁾	Nein	Nein	Niedrig
PGIS	Ja	Unklar ¹⁾⁶⁾	Nein	Nein	Unklar
PGIC	Ja	Nein ¹⁾⁷⁾	Nein	Nein	Hoch
SF-36	Ja	Ja ¹⁾²⁾	Nein	Nein	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

- ¹⁾ Die Analysepopulation umfasst nicht alle randomisierten Studienteilnehmenden.
- ²⁾ Da nur 1 Person (5,6 %) im Placebo-Arm zu Woche 52 fehlt, wird das Verzerrungspotential aus diesem Aspekt jedoch dennoch als niedrig eingestuft.
- ³⁾ Da nur jeweils 1 Person (5,6 %) in beiden Behandlungsgruppen zu Woche 52 fehlt, wird das Verzerrungspotential aus diesem Aspekt jedoch dennoch als niedrig eingestuft.
- ⁴⁾ Im Placebo-Arm fehlen 3 Personen (16,7 %) zu Woche 52; im Olipudase-alfa-Arm fehlen 2 Personen (11,1 %) zu Woche 52. Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.
- ⁵⁾ Im Olipudase-alfa-Arm war die Einnahme von Analgetika als Begleitmedikation (siehe Tabelle 15) im Studienverlauf höher (83,3 vs. 55,6 %).
- ⁶⁾ Im Olipudase-alfa-Arm fehlen jeweils 6 Personen (33,3 %) zu Baseline und zu Woche 52. Im Placebo-Arm fehlen 4 Personen (22,2 %) zu Baseline und 5 Personen (27,8 %) zu Woche 52. Die Ergebnisse werden trotz einer Rücklaufquote < 70 % dargestellt, da der PGIS nach Aufforderung der FDA erst mit Protokollamendment 8 (08.02.2017) eingeführt wurde und somit schon Personen bis zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen waren. Es ist unklar, für wie viele Personen keine Erhebung des PGIS erfolgte.
- ⁷⁾ Im Placebo-Arm fehlen 2 Personen (11,1 %) zu Woche 52. Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; DL_{co}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FDA: U. S. Food and Drug Administration; ITT: Intention-to-Treat; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SF-36: Short-Form 36; VAS: Visuelle Analogskala.

Da es sich bei der Studie ASCEND-Peds um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Studie ASCEND

In Tabelle 13 sind die Studiencharakteristika der Studie ASCEND für den Datenschnitt vom 15.03.2021 dargestellt.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben der Studie ASCEND; Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Allgemeine Angaben	Olipudase alfa	Placebo
mITT-Population ¹⁾	18 (100)	18 (100)
Sicherheitspopulation	18 (100)	18 (100)
Personen, die den Behandlungszeitraum der Studie nicht gemäß dem Protokoll abgeschlossen haben, n (%)	2 (11,1)	2 (11,1)
<i>Abbruch Einnahme der Studienmedikation / Studienabbruch, n (%)</i>		
Aufgrund von:		
UE	0 (0)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (5,6)	0 (0)
Krankheitsprogression	0 (0)	0 (0)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0)	0 (0)
Unzureichende Einhaltung des Protokolls	0 (0)	1 (5,6) ²⁾
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)
Anderer Grund: In Verbindung mit COVID-19	0 (0)	1 (5,6)
Anderer Grund: Nicht in Verbindung mit COVID-19	1 (5,6)	0 (0)
Personen, die die PAP nicht abgeschlossen haben	0 (0)	1 (5,6)
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	54,0 (54,0; 56,0)	54,0 (26,0; 56,0)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Diese Person beendete die PAP nicht.

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus Disease 2019; k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; PAP: Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 14 dargestellt. Studienteilnehmende im Placebo-Arm waren im Median 10 Jahre jünger als im Olipudase-alfa-Arm, sowohl bei der Diagnosestellung der ASMD-Erkrankung als auch bei Studieneinschluss. Zudem wurden mehr Frauen im Placebo-Arm als im Olipudase-alfa-Arm eingeschlossen.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Charakterisierung der Studienpopulation	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	36,2 (12,7) 34,9 (18,8; 59,9)	33,5 (17,1) 24,1 (18,6; 65,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	9 (50,0) 9 (50,0)	5 (28,0) 13 (72,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> europäisch/weiß asiatisch andere	16 (89,0) 1 (6,0) 1 (6,0)	16 (89,0) 1 (6,0) 1 (6,0)
<i>Land, n (%)</i> Argentinien Australien Brasilien Chile Frankreich Deutschland Italien Japan Niederlande Spanien Türkei Großbritannien USA	1 (6,0) 0 (0) 2 (11,0) 1 (6,0) 1 (6,0) 1 (6,0) 0 (0) 0 (0) 3 (17,0) 3 (17,0) 1 (6,0) 3 (17,0) 2 (11,0)	1 (6,0) 2 (11,0) 2 (11,0) 2 (11,0) 1 (6,0) 2 (11,0) 2 (11,0) 1 (6,0) 0 (0) 1 (6,0) 1 (6,0) 0 (0) 3 (17,0)
<i>ASMD-Typ, n (%)</i> Typ B Typ A/B	k. A. k. A.	k. A. k. A.
<i>Alter bei ASMD-Diagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	21,4 (20,3) 16,1 (1; 58)	14,6 (16,1) 6,4 (1; 49)
<i>Zeit ab Diagnose bis Randomisierung (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	14,8 (13,4) 12,9 (0; 42)	18,9 (13,7) 16,5 (2; 51)
<i>ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten, nmol/h/mg</i> MW (SD) Median (min; max)	0,12 (0,07) 0,10 (0; 0,27)	0,12 (0,09) 0,14 (0; 0,30)
<i>Milzstatus, n (%)</i> Intakte Milz	18 (100)	18 (100)
<i>Milzvolumen, n (%)</i> Schwere Splenomegalie (> 15 MN)	5 (27,8)	3 (16,7)
<i>% vorhergesagte DL_{CO} adjustiert für Hämoglobin und barometrischen Umgebungsdruck, n (%)</i> Stark reduzierte DL _{CO} (< 40 %)	3 (16,7)	4 (22,2)

Studie ASCEND Charakterisierung der Studienpopulation	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>CHIT1-Genotyp, n (%)</i>		
Normal / 2 funktionelle Allele	14 (77,8)	9 (50,0)
Heterozygote Mutation / 1 funktionelles Allel	2 (11,1)	6 (33,3)
Homozygote Mutation / 2 nichtfunktionelle Allele	2 (11,1)	3 (16,7)
<i>SMPD1-Genotyp, n (%)</i>		
Homozygot für Arg610del	4 (22,2)	1 (5,6)
Heterozygot für Arg610del	5 (27,8)	5 (27,8)
Andere Mutationen	9 (50,0)	12 (66,7)
<i>Erkrankungen in der Vorgeschichte, n (%)¹⁾</i>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (72,2)	13 (72,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	12 (66,7)	10 (55,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums	12 (66,7)	10 (55,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankung	7 (38,9)	11 (61,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (55,6)	7 (38,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (50,0)	6 (33,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (44,4)	6 (33,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (33,3)	7 (38,9)
Untersuchungen	8 (44,4)	4 (22,2)
Verletzungen, Vergiftungen u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (27,8)	7 (38,9)

¹⁾ Nur Systemorganklassen dargestellt.

Abkürzungen: ASM: Saure Sphingomyelinase; ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; CHIT1: Chitinase 1; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; MN: Vielfaches des Normalwerts; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SMPD1: Sphingomyelin Phosphodiesterase 1.

Tabelle 15: Begleitmedikation in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von ≥ 40 % ATC-Klassifikation	Olipudase alfa <i>n (%)</i>	Placebo <i>n (%)</i>
Erhält mindestens einer Begleitmedikation	18 (100)	18 (100)
Nervensystem	16 (88,9)	13 (72,2)
Analgetika	15 (83,3)	10 (55,6)
Kardiovaskuläres System	9 (50,0)	13 (72,2)
Alimentäres System und Stoffwechsel	13 (72,2)	16 (88,9)
Stomatologika	6 (33,3)	11 (61,1)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	4 (22,2)	9 (50,0)
Muskel- und Skelettsystem	3 (16,7)	8 (44,4)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem).

Studie ASCEND-Peds

In Tabelle 16 sind die Studiencharakteristika der Studie ASCEND-Peds für den Datenschnitt zu Woche 64 dargestellt.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben der Studie ASCEND-Peds

Studie ASCEND-Peds Allgemeine Angaben	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4	Kinder N = 9	Kleinkinder N = 7	Gesamt N = 20
mITT-Population ¹⁾	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Sicherheitspopulation	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Personen, die Studie abgeschlossen haben ²⁾ , n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Abbruch Einnahme der Studienmedikation / Studienabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	66,4 (66,1; 66,4)	66,0 (65,7; 66,4)	66,0 (64,1; 66,9)	66,1 (64,1; 66,9)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Studienabschluss ist definiert, wenn Patientin/Patient mindestens eine Untersuchung in Woche 64 hat.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ASCEND-Peds;
Sicherheitspopulation

Studie ASCEND-Peds Charakterisierung der Studienpopulation	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4	Kinder N = 9	Kleinkinder N = 7	Gesamt N = 20
<i>Alter (Jahre)</i>				
MW (SD)	14,8 (2,2)	8,7 (1,7)	3,8 (1,4)	8,2 (4,4)
Median (min; max)	14,8 (12,3; 17,5)	8,7 (6,0; 11,5)	3,8 (1,5; 5,6)	8,0 (1,5; 17,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	3 (75,0)	4 (44,0)	3 (43,0)	10 (50,0)
weiblich	1 (25,0)	5 (56,0)	4 (57,0)	10 (50,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>				
europäisch/weiß	3 (75,0)	7 (78,0)	7 (100)	17 (85,0)
asiatisch	1 (25,0)	1 (11,0)	0 (0)	2 (10,0)
andere	0 (0)	1 (11,0)	0(0)	1 (5,0)
<i>Land, n (%)</i>				
Brasilien	0 (0)	1 (11,0)	1 (14,0)	2 (10,0)
Frankreich	1 (25,0)	0 (0)	1 (14,0)	2 (10,0)
Deutschland	0 (0)	2 (22,0)	2 (29,0)	4 (20,0)
Italien	2 (50,0)	2 (22,0)	0 (0)	4 (20,0)
Großbritannien	1 (25,0)	1 (11,0)	0 (0)	2 (10,0)
USA	0 (0)	3 (33,0)	3 (43,0)	6 (30,0)
<i>ASMD-Typ, n (%)</i>				
Typ B	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Typ A/B	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie ASCEND-Peds Charakterisierung der Studienpopulation	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4	Kinder N = 9	Kleinkinder N = 7	Gesamt N = 20
<i>Alter bei ASMD-Diagnose (Jahre)</i>				
MW (SD)	2,1 (0,71)	3,4 (3,4)	1,6 (1,2)	2,5 (2,4)
Median (min; max)	2,0 (1,4; 3,1)	2,8 (0,02; 11,1)	1,2 (0,2; 3,1)	1,9 (0,02;11,1)
<i>ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten, nmol/h/mg</i>				
MW (SD)	0,21 (0,09)	0,13 (0,06)	0,10 (0,08)	0,14 (0,08)
Median (min; max)	0,23 (0,09; 0,30)	0,13 (0; 0,20)	0,09 (0,03; 0,22)	0,12 (0,0; 0,30)
<i>Körpergröße (z-Score)</i>				
MW (SD)	-2,3 (1,0)	-2,2 (1,0)	-2,0 (0,7)	-2,1 (0,8)
Median (min; max)	-2,0 (-3,6; -1,5)	-2,0 (-3,8; -1,0)	-1,7 (-3,3; -1,3)	-2,0 (-3,8; -1,0)
<i>Milzstatus, n (%)</i>				
Intakte Milz	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
<i>Milzvolumen, n (%)</i>				
Schwere Splenomegalie (> 15 MN)	1 (25,0)	5 (55,6)	6 (85,7)	12 (60,0)
<i>% vorhergesagte DL_{CO} adjustiert für Hämoglobin und barometrischen Umgebungsdruck, n (%)</i>	N = 3	N = 6	N = 0	N = 9
Stark reduzierte DL _{CO} (< 40 %)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)
<i>CHIT1-Genotyp, n (%)</i>				
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 nichtfunktionelle Allele	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (5,0)
<i>SMPD1-Genotyp, n (%)</i>				
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)
<i>Erkrankungen in der Vorgeschichte, n (%)¹⁾</i>				
Erkrankungen des Blutes u. Lymphsystems	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Leber- u. Gallenerkrankungen	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Untersuchungen	4 (100)	9 (100)	6 (85,7)	19 (95,0)
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	3 (75,0)	6 (66,7)	6 (85,7)	15 (75,0)
Erkrankungen d. Gastrointestinaltrakts	3 (75,0)	6 (66,7)	5 (71,4)	14 (70,0)
Infektionen u. parasitäre Erkrankungen	2 (50,0)	7 (77,8)	5 (71,4)	14 (70,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums	3 (75,0)	8 (88,9)	3 (42,9)	14 (70,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	8 (88,9)	5 (71,4)	13 (65,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (100)	5 (55,6)	3 (42,9)	12 (60,0)
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	2 (50,0)	5 (55,6)	3 (42,9)	10 (50,0)
Verletzungen, Vergiftungen u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (25,0)	4 (44,4)	3 (42,9)	8 (40,0)

¹⁾ Nur Systemorganklassen dargestellt.

Abkürzungen: ASM: Saure Sphingomyelinase; ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase; CHIT1: Chitinase 1; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; k. A.: keine Angabe; MN: Vielfaches des Normalwerts; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SMPD1: Sphingomyelin Phosphodiesterase 1.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Im Laufe der kontrollierten Behandlungsperiode sind in der Studie ASCEND keine Todesfälle aufgetreten; in der Studie ASCEND-Peds sind bis zum Datenschnitt keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

3.3.1 Studie ASCEND

BFI

Tabelle 18: Veränderung im BFI-Item 3 (stärkste Fatigue) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND BFI-Item 3 (stärkste Fatigue) ¹⁾	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>Baseline</i>		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
MW (SD)	6,4 (2,6)	7,0 (2,4)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>		
n (%)	16 (88,9)	15 (83,3)
LS Mean (SE)	-1,9 (0,5)	-1,8 (0,5)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	-0,06 [-1,57; 1,45]; 0,940	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Fatigue.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: BFI-Item 3 (schlimmste Fatigue) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite und Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für die Responderanalyse für Item 3 des BFI wurden vom pU für die Nutzenbewertung nicht adäquate Effektschätzer (Odds Ratios) vorgelegt, die nicht in der Nutzenbewertung dargestellt werden. 6 Personen (33,3 %) im Olipudase-alfa-Arm und 5 Personen (29,4 %) im Placebo-Arm wiesen eine Reduktion im BFI-Item 3 um $\geq 1,7$ Punkte zu Woche 52 auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Veränderung in den Summenskalen des BFI ist ergänzend in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Veränderung in den Summenskalen des BFI zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Summenskalen des BFI	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Schwere der Fatigue¹⁾		
<i>Baseline</i>		
n (%)	18 (100)	18 (100)
MW (SD)	5,6 (2,2)	5,2 (3,3)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
LS Mean (SE)	-1,2 (0,7)	-1,1 (0,7)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	-0,05 [-2,0; 1,9]; 0,961	

Studie ASCEND Summenskalen des BFI	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Beeinträchtigung durch die Fatigue³⁾		
<i>Baseline</i>		
n (%)	18 (100)	18 (100)
MW (SD)	4,6 (2,5)	4,0 (2,8)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
LS Mean (SE)	-1,7 (0,5)	-2,0 (0,5)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,3 [-1,2; 1,7]; 0,724	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Fatigue.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: jeweilige BFI-Summenskala zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsiste und Interaktion von Studienvsiste und Behandlungsgruppe.

³⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Beeinträchtigung.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

BPI-SF

Tabelle 20: Veränderung im BPI-SF-Item 3 (schlimmster Schmerz) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND BPI-SF-Item 3 (schlimmster Schmerz) ¹⁾	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>Baseline</i>		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
MW (SD)	4,7 (2,6)	5,9 (2,7)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>		
n (%)	16 (88,9)	15 (83,3)
LS Mean (SE)	-1,4 (0,6)	-2,3 (0,6)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,9 [-0,8; 2,6]; 0,293	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höheren Schmerzen.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: BPI-SF-Item 3 (schlimmster Schmerz) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsiste und Interaktion von Studienvsiste und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für die Responderanalyse für Item 3 des BPI-SF wurden vom pU für die Nutzenbewertung nicht adäquate Effektschätzer (Odds Ratios) vorgelegt, die nicht in der Nutzenbewertung dargestellt werden. 4 Personen (22,2 %) im Olipudase-alfa-Arm und 7 Personen (41,2 %) im Placebo-Arm wiesen eine Reduktion im BPI-SF-Item 3 um $\geq 2,5$ Punkte zu Woche 52 auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse für die Veränderung in den Summenskalen des BPI-SF von Baseline zu Woche 52 werden aufgrund geringer Rücklaufquoten im Placebo-Arm nicht dargestellt (44,4 % in der Summenskala „Schmerzintensität“ und 50,0 % in der Summenskala „Beeinträchtigung durch den Schmerz“).

FACIT-Dyspnea-SF

Die Ergebnisse für die Veränderung in der Domäne „Schwere der Dyspnoe“ des FACIT-Dyspnea-SF von Baseline zu Woche 52 werden aufgrund geringer Rücklaufquoten von 61,1 % im Placebo-Arm nicht dargestellt. Ergebnisse für die Domäne „Funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“ zieht der pU für sein Nutzendossier nicht heran. Im Studienbericht wurde für diese Domäne lediglich auf patientenindividuelle Daten hingewiesen. Es liegen keine geeigneten Responderanalysen für den FACIT-Dyspnea-SF vor (siehe Kapitel 2.3.2).

EQ-5D-5L-VAS

Tabelle 21: Veränderung in der EQ-5D-5L-VAS zu Woche 52 in der Studie ASCEND;
mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND EQ-5D-5L-VAS ¹⁾	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	18 (100) 52,1 (17,0)	18 (100) 63,9 (20,7)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	18 (100) 8,0 (4,2)	17 (94,4) 15,5 (4,3)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	-7,5 [-20,1; 5,1]; 0,235	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit besserem Gesundheitszustand.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: EQ-5D-5L-VAS zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite und Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

PGIS

Die Rücklaufquote in den Symptomskalen des PGIS liegen sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52 bei 66,7 % im Olipudase-alfa-Arm. Die Ergebnisse werden trotz einer Rücklaufquote < 70 % in Tabelle 22 dargestellt, da der PGIS nach Aufforderung der FDA erst mit Protokollamendment 8 (08.02.2017) eingeführt wurde und somit schon Personen bis zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen waren. Es wird davon ausgegangen, dass für die zuvor eingeschlossenen Personen rein zufällig keine Werte zu Baseline vorliegen. Es ist unklar, für wie viele Personen keine Erhebung des PGIS erfolgte. Es zeigte sich in keiner der Symptomskalen des PGIS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 22: Veränderung in den Symptomskalen des PGIS zu Woche 52 in der Studie ASCEND;
mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Symptomskalen des PGIS	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Abdominale Probleme¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	12 (66,7) 1,9 (1,2)	14 (77,7) 1,9 (1,1)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	12 (66,7) -0,8 (0,2)	13 (72,2) -0,5 (0,2)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	-0,2 [-0,9; 0,4]; 0,466	
Körperschmerz¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	12 (66,7) 1,5 (1,1)	14 (77,7) 1,6 (1,2)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	12 (66,7) -0,9 (0,3)	13 (72,2) -0,4 (0,3)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	-0,4 [-1,4; 0,5]; 0,319	
Fatigue¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	12 (66,7) 2,3 (1,0)	14 (77,7) 2,3 (1,2)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	12 (66,7) -0,9 (0,2)	13 (72,2) -0,9 (0,2)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,04 [-0,7; 0,7]; 0,907	
Atemnot¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	12 (66,7) 1,8 (1,0)	14 (77,7) 1,1 (1,0)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	12 (66,7) -0,6 (0,2)	13 (72,2) -0,6 (0,2)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	-0,06 [-0,8; 0,7]; 0,860	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höheren Symptomschweregrad.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: jeweilige Symptomskala des PGIS zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsiste und Interaktion von Studienvsiste und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

PGIC

Die Ergebnisse des PGIC werden ergänzend in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Veränderung in den Symptomskalen des PGIC zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Symptomskalen des PGIC	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Abdominale Probleme¹⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n (%)	18 (100)	16 (88,9)
LS Mean (SE)	1,3 (0,3)	0,5 (0,3)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,7 [-0,2; 1,6]; 0,103	
Körperschmerz¹⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n (%)	18 (100)	16 (88,9)
LS Mean (SE)	1,1 (0,3)	0,6 (0,3)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,4 [-0,4; 1,3]; 0,320	
Fatigue¹⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n (%)	18 (100)	16 (88,9)
LS Mean (SE)	1,1 (0,3)	0,4 (0,3)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,7 [-0,2; 1,5]; 0,120	
Atemnot¹⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n (%)	17 (94,4)	16 (88,9)
LS Mean (SE)	1,1 (0,3)	0,3 (0,3)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,8 [0,01; 1,6]; 0,048	
Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen¹⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 52		
n (%)	17 (94,4)	16 (88,9)
LS Mean (SE)	1,3 (0,3)	0,6 (0,3)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,8 [-0,05; 1,6]; 0,064	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit einer Verbesserung.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite und Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; PGIC: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für die Responderanalyse für eine Verbesserung in den Symptomskalen des PGIC zu Woche 52 wurden vom pU für die Nutzenbewertung nicht adäquate Effektschätzer (Odds Ratios) vorgelegt, die nicht in der Nutzenbewertung dargestellt werden. 11 Personen (61,1 %) im Olipudase-alfa-Arm und 6 Personen (33,3 %) im Placebo-Arm wiesen eine Verbesserung in der Symptomskala „Abdominale Probleme“ auf. 9 Personen (50,0 %) im Olipudase-alfa-Arm und 6 Personen (33,3 %) im Placebo-Arm wiesen eine Verbesserung in der Symptomskala „Körperschmerzen“ auf. 10 Personen (55,6 %) im Olipudase-alfa-Arm und 7 Personen (38,9 %) im Placebo-Arm wiesen eine Verbesserung in der Symptomskala „Fatigue“ auf. 11 Personen (61,1 %) im Olipudase-alfa-

Arm und 5 Personen (27,8 %) im Placebo-Arm wiesen eine Verbesserung in der Symptomskala „Atemnot“ auf. 12 Personen (66,7 %) im Olipudase-alfa-Arm und 6 Personen (33,3 %) im Placebo-Arm wiesen eine Verbesserung in der Symptomskala „Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen“ auf. Es ist unklar, ob sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den einzelnen Symptomskalen zeigt, da keine für die Nutzenbewertung adäquate Auswertung vorgelegt wurde.

3.3.2 Studie ASCEND-Peds

Körpergröße (z-Score)

Die Veränderung der Körpergröße als z-Score von Baseline zu Woche 52 ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 und Woche 64 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population

Studie ASCEND-Peds Körpergröße (z-Score)	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4	Kinder N = 9	Kleinkinder N = 7	Gesamt N = 20
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	4 (100) -2,3 (1,0)	9 (100) -2,2 (1,0)	7 (100) -2,0 (0,7)	20 (100) -2,1 (0,8)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	4 (100) 0,6 [-0,2; 1,4]; 0,076	8 (88,9) 0,4 [0,1; 0,6]; 0,015	7 (100) 0,7 [0,4; 1,1]; 0,002	19 (95,0) 0,6 [0,4; 0,7]; < 0,001
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 64</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	4 (100) 0,8 [-0,1; 1,7]; 0,056	8 (88,9) 0,6 [0,4; 0,7]; < 0,001	7 (100) 1,0 [0,7; 1,2]; < 0,001	19 (95,0) 0,8 [0,6; 0,9]; < 0,001

¹⁾ Basierend auf einer Regression der Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

PedsQL Multidimensional Fatigue Scale

Die patientenberichteten Ergebnisse zum Gesamtcore der PedsQL Multidimensional Fatigue Scale sind für die altersentsprechenden Versionen jeweils separat und für die gesamte relevante Population in Tabelle 25 dargestellt. Die elternberichteten Ergebnisse für die 2 bis 4 Jahre alten Kinder sind in Tabelle 26 abgebildet.

Tabelle 25: Veränderung in der patientenberichteten PedsQL Multidimensional Fatigue Scale zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population

Studie ASCEND-Peds Patientenberichtete altersentsprechende Version der PedsQL Multidimensional Fatigue Scale – Gesamtscore ¹⁾	Olipudase alfa			
	5–7 Jahre N = 5	8–12 Jahre N = 7	13–18 Jahre N = 3	Gesamt N = 15
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (60,0) - ²⁾	7 (100) 75,2 (11,3)	3 (100) 76,9 (5,8)	13 (86,7) 73,5 (12,7)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	3 (60,0) - ²⁾	6 ³⁾ (85,7) 12,0 [5,1; 19,0]; 0,008	4 ³⁾ (100) 11,8 [-4,7; 28,3]; 0,092	13 (86,7) 13,3 [8,8; 17,8]; < 0,001

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit weniger Fatigue.

²⁾ Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquote (< 70 %) nicht dargestellt.

³⁾ Eine Person aus der Kohorte der 8- bis 12-Jährigen wurde im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Kohorte der 13- bis 18-Jährigen ausgewertet.

⁴⁾ Basierend auf einer Regression der Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

Tabelle 26: Veränderung in der elternberichteten PedsQL Multidimensional Fatigue Scale zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population

Studie ASCEND-Peds Elternberichtete altersentsprechende Version der PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale – Gesamtscore ¹⁾	Olipudase alfa
	2–4 Jahre N = 4
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	4 (100,0) 81,3 (4,3)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 (100,0) 9,4 [3,9; 14,8]; 0,018

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit weniger Fatigue.

²⁾ Basierend auf einer Regression der Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

PedsQL Pediatric Pain Questionnaire

Die patientenberichteten Ergebnisse zu Schmerzen sind für die altersentsprechenden Versionen jeweils separat und für die gesamte relevante Population in Tabelle 27 dargestellt. Es ist unklar, warum eine Person weniger in die Auswertung der 13- bis 18-Jährigen (N = 3) eingeht. Für die Auswertungen der PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und des PedsQL-Kernmodul wurde eine Person aus der Kohorte der 8- bis 12-Jährigen, die im Verlauf der Studie 13 Jahre alt wurde zu Woche 52 in der Kohorte der 13- bis 18-Jährigen (N = 4) ausgewertet.

Tabelle 27: Veränderung in der patientenberichteten PedsQL Pediatric Pain Questionnaire zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population

Studie ASCEND-Peds Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL Pediatric Pain Questionnaire	Olipudase alfa			
	5–7 Jahre N = 5	8–12 Jahre N = 7	13–18 Jahre N = 3	Gesamt N = 15
Aktueller Schmerz¹⁾				
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (60,0) - ²⁾	7 (100) 4,1 (7,2)	3 (100) 9,3 (8,1)	13 (86,7) 4,4 (6,9)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ³⁾	2 (40,0) - ²⁾ - ²⁾	6 (85,7) -0,5 [-2,7; 1,7]; 0,567	3(100) -7,3 [-36,0; 21,3]; 0,190	11 (73,3) -1,8 [-3,6; -0,1]; 0,044
Schlimmster Schmerz¹⁾				
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (60,0) - ²⁾	7 (100) 11,9 (15,6)	3 (100) 20,7 (22,9)	13 (86,7) 11,4 (16,1)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ³⁾	2 (40,0) - ²⁾ - ²⁾	6 (85,7) -8,0 [-11,2; -4,8]; 0,002	3(100) -4,0 [-189,8; 181,8]; 0,830	11 (73,3) 1,1 [-14,7; 16,9]; 0,879

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit stärkeren Schmerzen.

²⁾ Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquote (< 70 %) nicht dargestellt.

³⁾ Basierend auf einer Regression der Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

3.4.1 Studie ASCEND

SF-36

Die Ergebnisse zur Lebensqualität erhoben mittels SF-36 in der Studie ASCEND sind in Tabelle 28 dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Tabelle 28: Veränderung im SF-36 zu Woche 52 in der Studie ASCEND;
mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021*

Studie ASCEND SF-36	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
Psychische Summenskala¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	18 (100) 43,8 (9,7)	18 (100) 45,3 (10,2)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	18 (100) 0,3 (2,5)	17 (94,4) 0,2 (2,6)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,09 [-7,4; 7,5]; 0,980	
Körperliche Summenskala¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	18 (100) 37,6 (7,0)	18 (100) 40,0 (10,7)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	18 (100) 8,7 (1,8)	17 (94,4) 8,8 (1,9)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	0,02 [-5,4; 5,4]; 0,995	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: jeweilige Summenskala des SF-36 zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite und Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short-Form 36.

3.4.2 Studie ASCEND-Peds

PedsQL-Kernmodul

Die patientenberichteten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PedsQL-Kernmodul sind für die altersentsprechenden Versionen jeweils separat und für die gesamte relevante Population in Tabelle 29 dargestellt. Die elternberichteten Ergebnisse für die 2 bis 4 Jahre alten Kinder sind in Tabelle 30 abgebildet.

Tabelle 29: Veränderung im patientenberichteten PedsQL-Kernmodul zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population

Studie ASCEND-Peds Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL	Olipudase alfa			
	5–7 Jahre N = 5	8–12 Jahre N = 7	13–18 Jahre N = 3	Gesamt N = 15
Gesamtscore¹⁾				
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (60,0) - ²⁾	7 (100) 76,4 (10,2)	3 (100) 78,3 (9,5)	13 (86,7) 73,0 (11,9)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	3 (60,0) - ²⁾ - ²⁾	6 ³⁾ (85,7) 8,2 [2,1; 14,2]; 0,020	4 ³⁾ (100) 9,0 [-2,0; 19,9]; 0,072	13 (86,7) 7,6 [4,2; 11,0]; < 0,001
Physische Gesundheit¹⁾				
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (60,0) - ²⁾	7 (100) 79,5 (14,0)	3 (100) 79,2 (9,5)	13 (86,7) 76,9 (14,6)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	3 (60,0) - ²⁾ - ²⁾	6 ³⁾ (85,7) 5,2 [-4,9; 15,4]; 0,227	4 ³⁾ (100) 11,7 [5,2; 18,2]; 0,016	13 (86,7) 9,4 [5,4; 13,3]; < 0,001
Psychosoziale Gesundheit¹⁾				
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (60,0) - ²⁾	7 (100) 74,8 (9,6)	3 (100) 77,8 (10,2)	13 (86,7) 70,8 (12,4)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	3 (60,0) - ²⁾ - ²⁾	6 ³⁾ (85,7) 9,7 [-0,6; 20,0]; 0,059	4 ³⁾ (100) 7,5 [-7,1; 22,1]; 0,158	13 (86,7) 6,8 [1,5; 12,0]; 0,016

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.

²⁾ Ergebnisse werden aufgrund geringer Rücklaufquote (< 70 %) nicht dargestellt.

³⁾ Eine Person aus der Kohorte der 8- bis 12-Jährigen wurde im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Kohorte der 13- bis 18-Jährigen ausgewertet.

⁴⁾ Basierend auf einer Regression der Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

*Tabelle 30: Veränderung im elternberichteten PedsQL-Kernmodul zu Woche 52
in der Studie ASCEND-Peds; MITT-Population*

Studie ASCEND-Peds Elternberichtete altersentsprechende Version des PedsQL-Kernmodul	Olipudase alfa
	2–4 Jahre N = 4
Gesamtscore¹⁾	
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	4 (100,0) 82,9 (8,8)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 (100,0) 7,3 [-9,5; 24,0]; 0,202
Physische Gesundheit¹⁾	
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	4 (100,0) 87,5 (8,1)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 (100,0) 11,7 [9,1; 14,3]; 0,003
Psychosoziale Gesundheit¹⁾	
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	4 (100,0) 80,0 (11,5)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 (100,0) 4,6 [-24,1; 33,4]; 0,561

¹⁾ Höher Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.

²⁾ Basierend auf einer Regression der Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

3.5.1 Studie ASCEND

In der Studie ASCEND erfolgte die Erhebung der UE ab der ersten Infusion der Studienmedikation bis 30–37 Tage nach der letzten Infusion. Die mediane Behandlungsdauer in der doppelt verblindeten Behandlungsphase unterschied sich mit jeweils 54 Wochen im Interventionsarm und Kontrollarm nicht.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

*Tabelle 31: Zusammenfassung der UE in der Studie ASCEND;
Sicherheitspopulation, Datenschnitt: 15.03.2021*

Studie ASCEND Zusammenfassung der UE <i>Personen mit ≥ 1 Ereignis</i>	Olipudase alfa N = 18 <i>n (%)</i>	Placebo N = 18 <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert¹⁾
UE	18 (100)	18 (100)	-
Schwere UE	1 (5,6)	6 (33,3)	0,17 [0,02; 1,34]; 0,090
SUE	3 (16,7)	4 (22,2)	0,75 [0,19; 3,03]; 0,678
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	-

¹⁾ Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 32: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Olipudase alfa N = 18 <i>n (%)</i>	Placebo N = 18 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (83,3)	15 (83,3)	1,00 [0,74; 1,35]; 1,00
Nasopharyngitis	8 (44,4)	6 (33,3)	1,33 [0,56; 3,16]; 0,503
Infektion der oberen Atemwege	6 (33,3)	4 (22,2)	1,50 [0,49; 4,61]; 0,468
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (5,6)	4 (22,2)	0,25 [0,03; 2,19]; 0,203
Anämie	0 (0)	3 (16,7)	– ²⁾
Psychiatrische Erkrankungen	4 (22,2)	6 (33,3)	0,67 [0,22; 2,05]; 0,468
Schlaflosigkeit	2 (11,1)	3 (16,7)	0,67 [0,12; 3,75]; 0,636
Angst	0 (0)	3 (16,7)	– ²⁾
Erkrankungen des Nervensystems	13 (72,2)	9 (50,0)	1,44 [0,82; 2,54]; 0,194
Kopfschmerzen	12 (66,7)	8 (44,4)	1,50 [0,80; 2,83]; 0,202
Augenerkrankungen	4 (22,2)	4 (22,2)	1,00 [0,28; 3,55]; 1,00
Gefäßerkrankungen	3 (16,7)	5 (27,8)	0,60 [0,16; 2,25]; 0,437

Studie ASCEND UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Olipudase alfa N = 18 n (%)	Placebo N = 18 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert¹⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (50,0)	5 (27,8)	1,80 [0,73; 4,47]; 0,198
Husten	5 (27,8)	2 (11,1)	2,50 [0,53; 11,89]; 0,241
Schmerzen im Oropharynx	3 (16,7)	1 (5,6)	3,00 [0,32; 28,37]; 0,327
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (55,6)	12 (66,7)	0,83 [0,48; 1,44]; 0,502
Übelkeit	3 (16,7)	8 (44,4)	0,37 [0,11; 1,24]; 0,105
Erbrechen	1 (5,6)	7 (38,9)	0,14 [0,02; 1,13]; 0,064
Abdominalschmerz	3 (16,7)	3 (16,7)	1,00 [0,22; 4,55]; 1,00
Schmerzen Oberbauch	3 (16,7)	3 (16,7)	1,00 [0,22; 4,55]; 1,00
Diarrhö	3 (16,7)	2 (11,1)	1,50 [0,27; 8,44]; 0,636
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (33,3)	7 (38,9)	0,86 [0,35; 2,12]; 0,731
Pruritus	0 (0)	3 (16,7)	₂₎
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (66,7)	11 (61,1)	1,09 [0,65; 1,82]; 0,731
Arthralgie	4 (22,2)	3 (16,7)	1,33 [0,33; 5,39]; 0,678
Rückenschmerzen	2 (11,1)	4 (22,2)	0,50 [0,10; 2,54]; 0,392
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	3 (16,7)	3 (16,7)	1,00 [0,22; 4,55]; 1,00
Schmerz in einer Extremität	2 (11,1)	4 (22,2)	0,50 [0,10; 2,54]; 0,392
Myalgie	3 (16,7)	0 (0)	₂₎
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	4 (22,2)	₂₎
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (55,6)	8 (44,4)	1,25 [0,63; 2,48]; 0,513
Fieber	4 (22,2)	4 (22,2)	1,00 [0,28; 3,55]; 1,00
Fatigue	1 (5,6)	3 (16,7)	0,33 [0,04; 3,15]; 0,327
Untersuchungen	5 (27,8)	7 (38,9)	0,71 [0,27; 1,90]; 0,489
Bilirubin im Blut erhöht	1 (5,6)	3 (16,7)	0,33 [0,04; 3,15]; 0,327
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (22,2)	6 (33,3)	0,67 [0,22; 2,05]; 0,468

¹⁾ Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt.

²⁾ Keine adäquate Schätzung.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE, die in mindestens einem Studienarm in der Studie ASCEND bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten und somit bei mindestens 2 Personen aufgetreten sind, sind in Tabelle 33 dargestellt. Darüber hinaus traten in keiner Systemorganklasse (SOC) und keinem Preferred Term (PT) bei mehr als 1 Person schwere UE auf. Bei keiner der Systemorganklassen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 33: Schwere UE, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Olipudase alfa N = 18 n (%)	Placebo N = 18 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,6)	2 (11,1)	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	2 (11,1)	– ²⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (11,1)	– ²⁾

¹⁾ Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt.

²⁾ Keine adäquate Schätzung.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die in mindestens einem Studienarm in der Studie ASCEND bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten und somit bei mindestens 2 Personen aufgetreten sind, sind in Tabelle 34 dargestellt. Darüber hinaus traten in keiner Systemorganklasse und keinem Preferred Term bei mehr als 1 Person SUE auf. Bei keiner der Systemorganklassen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 34: SUE, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND; Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Olipudase alfa N = 18 n (%)	Placebo N = 18 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,6)	2 (11,1)	0,50 [0,05; 5,48]; 0,560
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (11,1)	0,00 [0,00; NB]; 0,978

¹⁾ Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind mit Ausnahme von „Infektionen“ in Tabelle 35 dargestellt. Das UE von besonderem Interesse „Infektionen“ ist bereits über die entsprechende SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in den Tabellen 32, 33 und 34 abgebildet.

Tabelle 35: UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) in der Studie ASCEND, Sicherheitspopulation; Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Olipudase alfa N = 18 n (%)	Placebo N = 18 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Protokolldefinierte IAR	8 (44,4)	5 (27,8)	1,60 [0,63; 4,10]; 0,317
Hypersensitivität	1 (5,6)	2 (11,1)	k. A.
Akute-Phase-Reaktion	0 (0)	0 (0)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0 (0)	0 (0)	-
Algorithmusdefinierte IAR	15 (83,3)	13 (72,2)	1,15 [0,80; 1,66]; 0,433
DLT1³⁾	1 (5,6)	0 (0)	.. ²⁾
DLT2⁴⁾	0 (0)	4 (22,2)	.. ²⁾
DLT3⁵⁾	0 (0)	1 (5,6)	.. ²⁾
Blutungen⁶⁾	5 (27,8)	6 (33,3)	k. A.

¹⁾ Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt.

²⁾ Keine adäquate Schätzung.

³⁾ DLT1: Anstieg in AST, ALT, Gesamtbilirubin oder AP > 3-facher Ausgangswert (vor Beginn der Olipudase-alfa-Therapie) und > ULN.

⁴⁾ DLT2: Anstieg des Gesamtbilirubins oder AP > 1,5-facher Ausgangswert bei Vorliegen von AST oder ALT > 2-fache ULN.

⁵⁾ DLT3: Anstieg von ALT oder AST > 3-fache ULN in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST > 2-facher Ausgangswert (vor Beginn der Olipudase-alfa-Therapie) mit Symptomen wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag oder Eosinophilie (> ULN).

⁶⁾ Als „UE von sonstigem Interesse“ definiert.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DLT: Dosislimitierende Toxizität; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs.

3.5.2 Studie ASCEND-Peds

In der Studie ASCEND-Peds erfolgte die Erhebung der UE ab der ersten Infusion der Studienmedikation bis Studienende. Die mediane Behandlungsdauer in der Gesamtkohorte liegt bei 66,1 Wochen.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Tabelle 36: Zusammenfassung der UE in der Studie ASCEND-Peds; Sicherheitspopulation

Studie ASCEND-Peds Zusammenfassung der UE	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4 n (%)	Kinder N = 9 n (%)	Kleinkinder N = 7 n (%)	Gesamt N = 20 n (%)
<i>Personen mit ≥ 1 Ereignis</i>				
UE	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Schwere UE	1 (25,0)	1 (11,1)	1 (14,3)	3 (15,0)
SUE	0 (0)	1 (11,1)	4 (57,1)	5 (25,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 37: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Gesamtkohorte nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ASCEND-Peds; Sicherheitspopulation

Studie ASCEND-Peds UE jeglichen Schweregrads <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4 n (%)	Kinder N = 9 n (%)	Kleinkinder N = 7 n (%)	Gesamt N = 20 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (75,0)	9 (100)	7 (100)	19 (95,0)
Nasopharyngitis	2 (50,0)	5 (55,6)	4 (57,1)	11 (55,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	3 (33,3)	5 (71,4)	8 (40,0)
Gastroenteritis	0 (0)	4 (44,4)	4 (57,1)	8 (40,0)
Rhinitis	2 (50,0)	2 (22,2)	3 (42,9)	7 (35,0)
Konjunktivitis	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)
Pharyngitis	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (25,0)	2 (22,2)	0 (0)	3 (15,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (75,0)	6 (66,7)	1 (14,3)	10 (50,0)
Kopfschmerzen	2 (50,0)	5 (55,6)	1 (14,3)	8 (40,0)
Schwindelgefühl	1 (25,0)	2 (22,2)	0 (0)	3 (15,0)
Augenerkrankungen	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (25,0)	1 (11,1)	4 (57,1)	6 (30,0)
Ohrenschmerzen	1 (25,0)	1 (11,1)	3 (42,9)	5 (25,0)

Studie ASCEND-Peds UE jeglichen Schweregrads <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4 n (%)	Kinder N = 9 n (%)	Kleinkinder N = 7 n (%)	Gesamt N = 20 n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (75,0)	8 (88,9)	5 (71,4)	16 (80,0)
Husten	2 (50,0)	7 (77,8)	5 (71,4)	14 (70,0)
Nasale Kongestion	0 (0)	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30,0)
Schmerzen im Oropharynx	1 (25,0)	3 (33,3)	2 (28,6)	6 (30,0)
Epistaxis	0 (0)	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20,0)
Rhinorrhoe	1 (25,0)	1 (11,1)	2 (28,6)	4 (20,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (75,0)	8 (88,9)	7 (100)	18 (90,0)
Erbrechen	2 (50,0)	6 (66,7)	4 (57,1)	12 (60,0)
Diarrhö	2 (50,0)	5 (55,6)	4 (57,1)	11 (55,0)
Übelkeit	1 (25,0)	6 (66,7)	1 (14,3)	8 (40,0)
Abdominalschmerz	0 (0)	5 (55,6)	1 (14,3)	6 (30,0)
Schmerzen Oberbauch	1 (25,0)	4 (44,4)	0 (0)	5 (25,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (50,0)	7 (77,8)	4 (57,1)	13 (65,0)
Ausschlag	0 (0)	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30,0)
Kontaktdermatitis	0 (0)	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20,0)
Makula	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20,0)
Pruritus	1 (25,0)	3 (33,3)	0 (0)	4 (20,0)
Urtikaria	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20,0)
Ekzem	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)
Papeln	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	3 (15,0)
Hautabschälung	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	3 (15,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (25,0)	5 (55,6)	3 (42,9)	9 (45,0)
Schmerz in einer Extremität	0 (0)	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20,0)
Arthralgie	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (25,0)	8 (88,9)	7 (100)	16 (80,0)
Fieber	1 (25,0)	7 (77,8)	7 (100)	15 (75,0)
Untersuchungen	2 (50,0)	7 (77,8)	5 (71,4)	14 (70,0)
C-reaktives Protein erhöht	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15,0)
Bilirubin im Blut erhöht	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)
Serum-Ferritin erhöht	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)

Studie ASCEND-Peds UE jeglichen Schweregrads <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4 n (%)	Kinder N = 9 n (%)	Kleinkinder N = 7 n (%)	Gesamt N = 20 n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (25,0)	5 (55,6)	5 (71,4)	11 (55,0)
Kontusion	0 (0)	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30,0)
Sturz	0 (0)	4 (44,4)	2 (28,6)	6 (30,0)
Kratzer	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20,0)
Arthropodenbiss	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15,0)
Hautabschürfung	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	3 (15,0)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Es traten keine schweren UE innerhalb einer SOC bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten der Gesamtkohorte in der Studie ASCEND-Peds auf. Jeweils bei 1 Person (5,0 %) in der Gesamtkohorte traten schwere UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (PT „Pneumonia mycoplasma“), „Erkrankungen des Immunsystems“ (PT „Anaphylaktische Reaktion“), „Erkrankungen des Nervensystems“ (PT „Kopfschmerzen“) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (PT „Atemwegsversagen“) auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

3 Personen (15,0 %) in der Gesamtkohorte hatten ein SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; im dazugehörigen PT „Gastroenteritis“ erlitten 2 Personen (10,0 %) ein SUE und im PT „Pneumonia mycoplasma“ erlitt 1 Person (5,0 %) ein SUE. Jeweils bei 1 Person (5,0 %) in der Gesamtkohorte traten SUE in den SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (PT „Anaphylaktische Reaktion“), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (PT „Atemwegsversagen“), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (PT „Ausschlag“ und „Urticaria“), „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ (PT „Talipes“), „Untersuchungen“ (PT „Alanin-Aminotransferase erhöht“) und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (PT „Femurfraktur“) auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind mit Ausnahme von „Infektionen“ in Tabelle 38 dargestellt. Das UE von besonderem Interesse „Infektionen“ ist bereits über die entsprechende SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in Tabelle 37 abgebildet.

Tabelle 38: UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad) in der Studie ASCEND-Peds; Sicherheitspopulation

Studie ASCEND-Peds UE von besonderem Interesse MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4 n (%)	Kinder N = 9 n (%)	Kleinkinder N = 7 n (%)	Gesamt N = 20 n (%)
Protokolldefinierte IAR				
UE alle Schweregrade	0 (0)	6 (66,7)	5 (71,4)	11 (55,0)
Schwere UE	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	1 (5,0)
SUE	0 (0)	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (10,0)
Hypersensitivität	0 (0)	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30,0)
Akute-Phase-Reaktion	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Algorithmusdefinierte IAR	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
DLT1¹⁾	0 (0)	1 (11,1)	1 (14,3)	2 (10,0)
DLT2²⁾	0 (0)	2 (22,2)	3 (42,9)	5 (25,0)
DLT3³⁾	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	1 (5,0)
Blutungen⁴⁾	0 (0)	8 (88,9)	4 (57,1)	12 (60,0)

¹⁾ DLT1: Anstieg in AST, ALT, Gesamtbilirubin oder AP > 3-facher Ausgangswert (vor Beginn der Olipudase-alfa-Therapie) und > ULN.

²⁾ DLT2: Anstieg des Gesamtbilirubins oder AP > 1,5-facher Ausgangswert bei Vorliegen von AST oder ALT > 2-fache ULN.

³⁾ DLT3: Anstieg von ALT oder AST > 3-fache ULN in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST > 2-facher Ausgangswert (vor Beginn der Olipudase-alfa-Therapie) mit Symptomen wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag oder Eosinophilie (> ULN).

⁴⁾ Als „UE von sonstigem Interesse“ definiert.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DLT: Dosislimitierende Toxizität; IAR: Infusionsassoziierte Reaktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Olipudase alfa

Olipudase alfa (Xenpozyme®) wird angewendet 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. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Olipudase alfa bei Erwachsenen 0,1 mg/kg und bei Kindern und Jugendlichen 0,03 mg/kg, daran anschließend sollte die Dosis gemäß dem in Tabelle 1 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis von Olipudase alfa beträgt bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen 3 mg/kg alle 2 Wochen und wird intravenös verabreicht. [20]

In der Studie ASCEND wurden 36 Erwachsene mit ASMD-Typ B eingeschlossen. In die Studie ASCEND-Peds wurden 20 Kinder und Jugendliche im Alter < 18 Jahre mit ASMD-Typ A/B und -Typ B eingeschlossen, wobei das jüngste Kind 1,5 Jahre alt war. Es liegen somit Daten für Kinder ≥ 1,5 Jahre und Erwachsene vor.

Die in den Studien eingesetzten Dosierungen stimmen mit der empfohlenen Olipudase-alfa-Dosierung gemäß Fachinformation überein.

In die Studie ASCEND wurden 3 Personen (8,3 %) und in die Studie ASCEND-Peds 4 Personen (20,0 %) aus Deutschland eingeschlossen. Die übrigen Patientinnen und Patienten stammen größtenteils aus Europa und den USA. Es ist daher von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.2 Design und Methodik der Studie

4.2.1 Studie ASCEND

ASCEND ist eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei Erwachsenen mit einer dokumentierten Diagnose von ASMD-Typ B. Insgesamt 36 Personen wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Olipudase alfa oder Placebo zugewiesen. Die Studie gliedert sich in die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase und eine noch laufende einarmige, offene Verlängerungsphase, in der auch die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm eine Behandlung mit Olipudase alfa erhielten. In der Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 15.03.2021 herangezogen. Es liegen die Ergebnisse der 52-wöchigen kontrollierten doppelblinden Behandlungsphase vor.

In der Studie wurden laut Studienprotokoll und Modul 4 des Nutzendossiers Erwachsene mit einer klinischen Diagnose von ASMD-Typ B eingeschlossen. Im Studienbericht konnten keine Informationen zum ASMD-Typ identifiziert werden. Im EPAR und in der Fachinformation zu Olipudase alfa hingegen ist beschrieben, dass erwachsene Personen mit ASMD-Typ A/B und -Typ B in der Studie ASCEND eingeschlossen wurden [20]. Es ist daher unklar, ob auch Personen mit Typ A/B in der Studie ASCEND eingeschlossen sind.

Alle randomisierten Patientinnen und Patienten im Olipudase-alfa-Arm (N =18) und 94,4 % im Placebo-Arm haben die kontrollierte doppelblinde Behandlungsphase abgeschlossen und sind in die einarmige Verlängerungsphase übergegangen. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungsarmen 54 Wochen. Die Patientencharakteristika zu Baseline waren in beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar (Tabelle 14). Unterschiede zeigen sich im Alter und der Geschlechterverteilung. Studienteilnehmende im Placebo-Arm waren bei Studieneinschluss im Median 10 Jahre jünger (24,1 Jahre) als im Olipudase-alfa-Arm (34,9 Jahre); auch das

mediane Alter bei der Diagnosestellung der ASMD-Erkrankung unterschied sich um 10 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen (6,4 Jahre im Placebo-Arm, 16,1 Jahre im Olipudase-alfa-Arm). Zudem wurden mehr Frauen im Placebo-Arm (72,0 %) als im Olipudase-alfa-Arm (50,0 %) eingeschlossen. Unter der Annahme, dass die Unterschiede in der Diagnosestellung der ASMD-Erkrankung keinen großen verzerrenden Einfluss haben, wird das Verzerrungspotential der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Behandlungsphase auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die geringe Anzahl der in der Studie berücksichtigten Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

4.2.2 Studie ASCEND-Peds

ASCEND-Peds ist eine multinationale, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren mit nicht-neuronopathischer ASMD. Patientinnen und Patienten wurden gestaffelt nach 3 Altersgruppen in die Studie aufgenommen:

1. Jugendliche: 12 bis < 18 Jahre
2. Kinder: 6 bis < 12 Jahre
3. Säuglinge/Kleinkinder: Geburt bis < 6 Jahre

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

Es wurden 4 Jugendliche, 9 Kinder und 7 Kleinkinder in die Studie eingeschlossen; alle Teilnehmenden (N = 20) schlossen die Studie ab. Die mediane Behandlungsdauer betrug 66,1 Wochen in der Gesamtkohorte. Es wurden Kinder und Jugendliche mit ASMD-Typ A/B oder -Typ B in die Studie eingeschlossen. Es bleibt unklar, wie hoch die Anteile in den jeweiligen ASMD-Typen sind.

Die Studie ASCEND-Peds ist eine unkontrollierte Studie. Eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotential der Studie als hoch bewertet. In der Studie bei Erwachsenen zeigten sich im Placebo-Arm zu Woche 52 für mehrere Endpunkte Werte, die auf eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline hindeuten. Dies ist bei der Interpretation der einarmigen Daten der Studie ASCEND-Peds zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist die kleine Stichprobengröße zu beachten. Aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs können insbesondere für die einzelnen Alterskohorten keine präzisen Ergebnisse generiert und keine verlässlichen Aussagen abgeleitet werden.

Evidenztransfer

Im Zulassungsverfahren von Olipudase alfa wurde ein Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population durchgeführt [4]. Die European Medicines Agency (EMA) begründet den Evidenztransfer damit, dass die Ergebnisse in der Reduktion des Milzvolumens, die Verbesserung der DL_{CO} und die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten in Erwachsenen und Kindern vergleichbar sind. Zudem war das Auftreten von UE zwischen Erwachsenen und Kindern ähnlich, auch wenn das Auftreten von SUE bei Kindern höher war als bei Erwachsenen [4].

In Modul 4 des Nutzendossiers befürwortet der pU ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens von Olipudase alfa einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population mit ASMD. Als Begründung für den Evidenztransfer werden folgende Punkte genannt: Selbe Ursache (Mutation im SMPD1-Gen), identische Pathophysiologie, gleicher Wirkmechanismus und vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit („Ergebnisse der Studien ASCEND und ASCEND-Peds weisen in die gleiche Richtung“) [13].

Der vom pU im Nutzendossier vorgeschlagene Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da für keinen in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkt in der Studie ASCEND statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa gezeigt wurden. Somit liegt kein Effekt vor, der zur Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population übertragen werden kann. Zudem ist anzumerken, dass sich die erwachsene Population von der pädiatrischen Population in bestimmten Patientencharakteristika unterscheidet: In die Studie ASCEND wurden Personen mit ASMD-Typ B eingeschlossen, in die Studie ASCEND-Peds wurden Personen mit ASMD-Typ A/B oder -Typ B eingeschlossen. Somit sind in der Studie ASCEND-Peds auch Kinder mit einer chronisch-neuroviszeralen Form (Typ A/B) enthalten, bei denen zusätzlich das Gehirn und Nervensystem betroffen ist. Die Milz ist bei allen Studienteilnehmenden noch intakt, jedoch haben 60,0 % der Kinder in der Gesamtkohorte zu Studienbeginn eine schwere Splenomegalie (> 15 MN) (Jugendliche: 25,0 %, Kinder: 55,6 %, Kleinkinder: 85,7 %; siehe Tabelle 17) und nur 27,8 % der Erwachsenen im Olipudase-alfa-Arm und 16,7 % im Placebo-Arm (siehe Tabelle 14). Des Weiteren ist bei der Erkrankung zu berücksichtigen, dass je früher die Erkrankung beginnt, desto stärker kann der Verlauf und desto schneller kann die Progression sein [3,7].

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Im Laufe der kontrollierten, doppelblinden Behandlungsperiode sind in der Studie ASCEND keine Todesfälle aufgetreten; auch in der Studie ASCEND-Peds sind bis zum Datenschnitt keine Todesfälle aufgetreten.

4.4 Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurden für die Studie ASCEND die Endpunkte „BFI“, „BPI-SF“, „FACIT-Dyspnea-SF“, „EQ-5D-5L-VAS“, „PGIS“ und für die Studie ASCEND-Peds die Endpunkte „Körpergröße (z-Score)“ sowie „PedsQL Multidimensional Fatigue Scale“ und „PedsQL Pediatric Pain Questionnaire“ für die Nutzenbewertung herangezogen. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Der in der Studie ASCEND erhobene Endpunkt „PGIC“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Erhebung mittels PGIS als valider eingeschätzt wird und durch diesen Endpunkt ähnliche Symptome erhoben werden.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden „Prozentuale Veränderung des Milzvolumens“ und „Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert)“ als nicht patientenrelevante Endpunkte eingestuft. Da es sich um die primären Endpunkte der Studie ASCEND handelt, werden die Ergebnisse aber im Anhang der Nutzenbewertung für beide Studien dargestellt.

Die Nutzenbewertung stützt sich im Wesentlichen auf die präspezifizierten kontinuierlichen Auswertungen mittels MMRM. Für die Responderanalysen im BFI-Item 3, BPI-SF-Item 3 und PGIC wurden vom pU als Effektschätzer lediglich Odds Ratios vorgelegt. Diese werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

4.4.1 Studie ASCEND

BFI

Fatigue wurde in der Studie ASCEND mittels BFI erfasst. Der vollständige Fragebogen wurde zu den Studienvisiten ausgefüllt, Item 3 des BFI (stärkste Fatigue) wurde zusätzlich mittels eines elektronischen Tagebuchs für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite und den Quartalsvisiten erfasst. Mit einem Bezugszeitraum von 24 Stunden erlaubt das Instrument insgesamt nur für einen geringen Anteil der Studienzeit Aussagen. Der pU legt Auswertungen für das Item 3 des BFI sowie für die beiden Summenskalen des BFI „Stärke der Fatigue“ und „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ vor; Auswertungen für den Gesamtscore des BFI liegen nicht vor. Da der pU keine Validierungsstudien für die beiden Summenskalen des BFI vorgelegt hat, werden die Ergebnisse der Summenskalen ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Für BFI-Item 3 (stärkste Fatigue) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Veränderung von Baseline zu Woche 52. Die Anzahl an Respondern (Olipudase alfa: N = 6; Placebo: N = 5) für BFI-Item 3 deutet darauf hin, dass sich auch in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Es konnten keine Angaben zu den Gründen für fehlende Werte im BFI-Item 3 identifiziert werden. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse für BFI-Item 3 wird aufgrund der fehlenden Werte als hoch bewertet.

BPI-SF

Schmerzen wurden in der Studie ASCEND mittels BPI-SF erfasst. Der vollständige Fragebogen wurde zu den Studienvisiten ausgefüllt, Item 3 des BPI-SF (schlimmster Schmerz) wurde zusätzlich mittels eines elektronischen Tagebuchs für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite und den Quartalsvisiten erfasst. Mit einem Bezugszeitraum von 24 Stunden erlaubt das Instrument insgesamt nur für einen geringen Anteil der Studienzeit Aussagen. Der pU legt Auswertungen für Item 3 des BPI-SF sowie für die beiden Summenskalen des BPI-SF „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vor.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Veränderung von Baseline zu Woche 52 im BPI-SF-Item 3 zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl an Respondern (Olipudase alfa: N = 4; Placebo: N = 7) für BPI-SF-Item 3 deutet darauf hin, dass sich auch in der Responderanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse für BPI-SF-Item 3 wird aufgrund der fehlenden Werte und der unterschiedlichen Einnahme von Analgetika als Begleitmedikation zwischen den Behandlungsarmen als hoch bewertet.

Die Ergebnisse für die Veränderung in den Summenskalen des BPI-SF von Baseline zu Woche 52 wurden aufgrund geringer Rücklaufquoten (< 70 %) nicht dargestellt. Da keine Angaben zu den Gründen von fehlenden Werten vorliegen, ist unklar, warum die Rücklaufquote für die beiden Summenskalen des BPI-SF geringer ist als beim BFI.

FACIT-Dyspnea-SF

Die Ergebnisse für die Veränderung in der Domäne „Schwere der Dyspnoe“ des FACIT-Dyspnea-SF von Baseline zu Woche 52 wurden aufgrund geringer Rücklaufquoten (< 70 %) nicht dargestellt. Da keine Angaben zu den Gründen von fehlenden Werten vorliegen, ist unklar, warum die Rücklaufquote im FACIT-Dyspnea-SF geringer ist als beim BFI. Ergebnisse für die Domäne „Funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“ zieht der pU für sein Nutzendossier nicht heran. Im Studien-

bericht wurde lediglich auf patientenindividuelle Daten hingewiesen. Zudem liegen keine geeigneten Responderanalysen für den FACIT-Dyspnea-SF vor (siehe Kapitel 2.3.2).

EQ-5D-5L-VAS

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung von Baseline zu Woche 52 in der EQ-5D-5L-VAS zwischen den Behandlungsarmen.

PGIS

Die Ergebnisse in den Symptomskalen des PGIS wurden trotz einer geringen Rücklaufquote von 66,7 % im Olipudase-alfa-Arm dargestellt, da der PGIS nach Aufforderung der FDA erst mit Protokollamendment 8 (08.02.2017) eingeführt wurde und somit schon Personen bis zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen waren. Es wird davon ausgegangen, dass für die zuvor eingeschlossenen Personen rein zufällig keine Werte zu Baseline vorliegen.

Es zeigte sich in keiner der Symptomskalen des PGIS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da unklar ist, für wie viele Personen aufgrund der Einführung des Endpunkts mit Protokollamendment 8 zuvor keine Erhebung des PGIS erfolgte, wird das Verzerrungspotential als unklar eingestuft.

Für die Kategorie „Morbidity“ wurden in der Studie ASCEND somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Endpunkten „BFI“, „BPI-SF“, „EQ-5D-5L-VAS“ und „PGIS“ beobachtet.

4.4.2 Studie ASCEND-Peds

Körpergröße (z-Score)

Die Veränderung der Körpergröße wurde als z-Score ermittelt. In der Gesamtkohorte lag die Körpergröße (z-Score) zu Baseline (MW (SD): -2,1 (0,8)) im Mittel unterhalb des Mittelwerts der Referenzpopulation. In der Gesamtkohorte zeigte sich eine statistisch signifikante Annäherung an die Referenzpopulation von Baseline zu Woche 52 in der Körpergröße (z-Score) (LS Mean [95%-KI]: 0,6 [0,4; 0,7]). Auch zu Behandlungsende (Woche 64) zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Körpergröße (z-Score). Unklar ist, auf welche Referenzpopulation sich die z-Scores beziehen.

PedsQL Multidimensional Fatigue Scale

In der Gesamtkohorte zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung der intraindividuellen Verläufe von Baseline zu Woche 52 im Gesamtscore der patientenberichteten PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (LS Mean [95%-KI]: 13,3 [8,8; 17,8]). Auch die elternberichtete Version für 4 Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren zeigte eine Erhöhung der Werte im Gesamtscore.

PedsQL Pediatric Pain Questionnaire

In der Gesamtkohorte zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion von Baseline zu Woche 52 in der Skala „Aktueller Schmerz“ des patientenberichteten PedsQL Pediatric Pain Questionnaire (LS Mean [95%-KI]: -1,8 [-3,6; -0,1]). In der Skala „Schlimmster Schmerz“ zeigte sich keine statistisch signifikante Änderung in der Gesamtkohorte.

4.5 Lebensqualität

4.5.1 Studie ASCEND

SF-36

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich im SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung von Baseline zu Woche 52 zwischen den Behandlungsarmen.

4.5.2 Studie ASCEND-Peds

PedsQL-Kernmodul

In der Gesamtkohorte zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung der intraindividuellen Verläufe von Baseline zu Woche 52 im Gesamtscore des patientenberichteten PedsQL-Kernmodul (LS Mean [95%-KI]: 7,6 [4,2; 11,0]). Es zeigten sich auch in den Domänen „Physische Gesundheit“ (LS Mean [95%-KI]: 9,4 [5,4; 13,3]) und „Psychosoziale Gesundheit“ (LS Mean [95%-KI]: 6,8 [1,5; 12,0]) statistisch signifikante Erhöhungen von Baseline zu Woche 52. Die elternberichtete Version für 4 Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren zeigte nur in der physischen Gesundheit eine Erhöhung der Werte von Baseline zu Woche 52.

4.6 Sicherheit

4.6.1 Studie ASCEND

In der Studie ASCEND erfolgte die Erhebung der UE ab der ersten Infusion der Studienmedikation bis 30–37 Tage nach der letzten Infusion. Die mediane Behandlungsdauer in der doppelt verblindeten Behandlungsphase unterschied sich mit jeweils 54 Wochen im Interventionsarm und Kontrollarm nicht. Aus den Informationen zur medianen Behandlungsdauer der Studienmedikamente und den Abbruchraten ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen, sodass zur Beurteilung der Effekte von Olipudase alfa das Relative Risiko herangezogen wird.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Bei der Interpretation der UE ist daher zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung umfassen. Schwere UE traten im Placebo-Arm numerisch häufiger auf als im Olipudase-alfa-Arm.

Studienteilnehmende im Olipudase-alfa-Arm erlitten häufiger SUE als schwere UE. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen dem Olipudase-alfa-Arm und dem Placebo-Arm. Ebenso wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in den UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term beobachtet. Häufig berichtete UE waren UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 32), welche Ereignisse der Grunderkrankung umfassen können. Die PT „Durchfall“, „Erbrechen“ und „Abdominalschmerz“ können Anzeichen und Symptome der ASMD-Erkrankung sein. Zudem traten häufig UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit dem dazugehörigen PT „Kopfschmerzen“ auf. Schwere UE und SUE für die einzelnen Preferred Terms und Systemorganklassen traten höchstens bei 2 Personen auf.

Protokolldefinierte und algorithmusdefinierte IAR und bestimmte Laborparameter, die als dosislimitierende Toxizitäten (DLT) definiert waren, sowie Infektionen und Blutungen waren als UE von besonderem Interesse präspezifiziert (Tabelle 36). Infektionen entsprechen der SOC

„Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Protokolldefinierte und algorithmusdefinierte IAR traten numerisch häufiger im Olipudase-alfa-Arm auf, jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs können insbesondere seltene Sicherheitsereignisse nicht in der Studie abgebildet werden. Das Verzerrungspotential für UE wird als niedrig bewertet.

4.6.2 Studie ASCEND-Peds

In der Studie ASCEND-Peds erfolgte die Erhebung der UE ab der ersten Infusion der Studienmedikation bis Studienende. Die mediane Behandlungsdauer in der Gesamtkohorte liegt bei 66,1 Wochen. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

In der Gesamtkohorte traten 3 schwere UE (15,0 %) und 5 SUE (25,0 %) auf. Häufig berichtete UE waren UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Tabelle 37), welche wahrscheinlich auch Ereignisse der Grunderkrankung widerspiegeln. Zudem traten häufig (> 50,0 %) UE in den SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ mit dem dazugehörigen PT „Kopfschmerzen“ auf.

Das UE von besonderem Interesse „Infektionen“ entspricht der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Algorithmusdefinierte IAR traten in allen Studienteilnehmenden auf; protokolldefinierte IAR in 55,0 % der Gesamtkohorte. Bei 6 Studienteilnehmenden (30,0 %) traten hypersensitivitätsbezogene IAR auf.

Laut EPAR traten Anti-Drug-Antikörper häufiger bei pädiatrischen als bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten auf. In beiden Gruppen traten hypersensitivitätsbezogene IAR bei einem höheren Anteil der Studienteilnehmenden auf, die Anti-Drug-Antikörper entwickelten, im Vergleich zu denen, die keine entwickelten. Insgesamt wird das Sicherheitsprofil von Olipudase alfa auf Basis der pivotalen Studie und den supportiven Studien als gut verträglich angesehen [4]. Die wichtigsten Sicherheitsbedenken sind IAR, Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Anti-Drug-Antikörper vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen [4].

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Olipudase alfa ist zugelassen 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. Die Nutzenbewertung von Olipudase alfa basiert auf den zulassungsbegründenden Studien ASCEND und ASCEND-Peds. Studie ASCEND ist eine Phase-II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei Erwachsenen mit einer dokumentierten Diagnose von ASMD-Typ B. Die Studie gliedert sich in die randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase und eine noch laufende einarmige, offene Verlängerungsphase, in der auch die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm eine Behandlung mit Olipudase alfa erhielten. Für die Nutzenbewertung wird die kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase herangezogen. Die Studie ASCEND-Peds ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren mit nicht-neuronopathischer ASMD mit einer Dauer von 64 Wochen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Olipudase alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 39: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ASCEND;
Datenschnitt: 15.03.2021*

Studie ASCEND Darstellung der Ergebnisse	Olipudase alfa N = 18			Placebo N = 18			Olipudase alfa vs. Placebo	Effekt
Mortalität								
Endpunkt	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)		Effektschätzer	
Todesfälle	18	Keine Ereignisse aufgetreten		18	Keine Ereignisse aufgetreten		n. b.	-
Morbidität								
Endpunkt	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung Baseline zu Woche 52 LS Mean (SE)	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Veränderung Baseline zu Woche 52 LS Mean (SE)	LS-Mean- Differenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	
BFI-Item 3 (stärkste Fatigue) ³⁾	18 ⁴⁾	6,4 (2,6)	-1,9 (0,5)	17 ⁴⁾	7,0 (2,4)	-1,8 (0,5)	-0,06 [-1,57; 1,45]; 0,940	\leftrightarrow
BPI-SF-Item 3 (schlimmster Schmerz) ⁵⁾	18 ⁴⁾	4,7 (2,6)	-1,4 (0,6)	17 ⁴⁾	5,9 (2,7)	-2,3 (0,6)	0,9 [-0,8; 2,6]; 0,293	\leftrightarrow
EQ-5D-5L-VAS ⁶⁾	18 ⁷⁾	52,1 (17,0)	8,0 (4,2)	18 ⁷⁾	63,9 (20,7)	15,5 (4,3)	-7,5 [-20,1; 5,1]; 0,235	\leftrightarrow

Studie ASCEND Darstellung der Ergebnisse	Olipudase alfa N = 18			Placebo N = 18			Olipudase alfa vs. Placebo	Effekt
PGIS⁸⁾								
Abdominale Probleme	12 ⁹⁾	1,9 (1,1)	-0,8 (0,2)	14 ⁹⁾	1,9 (1,2)	-0,5 (0,2)	-0,2 [-0,9; 0,4]; 0,466	↔
Körperschmerz	12 ⁹⁾	1,5 (1,1)	-0,9 (0,3)	14 ⁹⁾	1,6 (1,2)	-0,4 (0,3)	-0,4 [-1,4; 0,5]; 0,319	↔
Fatigue	12 ⁹⁾	2,3 (1,0)	-0,9 (0,2)	14 ⁹⁾	2,3 (1,2)	-0,9 (0,2)	0,04 [-0,7; 0,7]; 0,907	↔
Atemnot	12 ⁹⁾	1,8 (1,0)	-0,6 (0,2)	14 ⁹⁾	1,1 (1,0)	-0,6 (0,2)	-0,06 [-0,8; 0,7]; 0,860	↔
Lebensqualität								
<i>Endpunkt</i>	N ¹⁾	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Veränderung Baseline zu Woche 52 LS Mean (SE)</i>	N ¹⁾	<i>Baseline MW (SD)</i>	<i>Veränderung Baseline zu Woche 52 LS Mean (SE)</i>	<i>LS-Mean- Differenz [95%-KI]; p-Wert¹⁰⁾</i>	
SF-36¹¹⁾								
Psychische Summenskala	18 ⁷⁾	43,8 (9,7)	0,3 (2,5)	18 ⁷⁾	45,3 (10,2)	0,2 (2,6)	0,09 [-7,4; 7,5]; 0,980	↔
Körperliche Summenskala	18 ⁷⁾	37,6 (7,0)	8,7 (1,8)	18 ⁷⁾	40,0 (10,7)	8,8 (1,9)	0,02 [-5,38; 5,42]; 0,995	↔
Sicherheit¹²⁾								
UE¹³⁾	N ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		N ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert¹⁰⁾</i>	
Schwere UE	18	1 (5,6)		18	6 (33,3)		0,17 [0,02; 1,34]; 0,090	↔
SUE	18	3 (16,7)		18	4 (22,2)		0,75 [0,19; 3,03]; 0,678	↔
UE, das zum Ab- bruch der Studien- medikation führte	18	Keine Ereignisse aufgetreten		18	Keine Ereignisse aufgetreten		n. b.	-

¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: jeweiliger Wert zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite und Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.

³⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Fatigue.

⁴⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Für die Analyse gingen 16 Personen (88,9 %) im Olipudase-alfa-Arm und 15 (83,3 %) im Placebo-Arm ein.

⁵⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höheren Schmerzen.

⁶⁾ Höhere Werte korrespondieren mit besserem Gesundheitszustand.

⁷⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Für die Analyse gingen 18 Personen (100 %) im Olipudase-alfa-Arm und 17 (94,4 %) im Placebo-Arm ein.

⁸⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höheren Symptomschweregrad.

⁹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden. Für die Analyse gingen 12 Personen (66,7 %) im Olipudase-alfa-Arm und 13 (72,2 %) im Placebo-Arm ein.

¹⁰⁾ Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurden mithilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt.

¹¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.

¹²⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

¹³⁾ Schwere UE: Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short-Form 36; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 40: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ASCEND-Peds

Studie ASCEND-Peds Darstellung der Ergebnisse	Olipudase alfa N = 20	
Mortalität		
Endpunkt	N ¹⁾	
Todesfälle, n (%)	20	Keine Ereignisse aufgetreten
Morbidität		
Endpunkt	N ¹⁾	
Körpergröße (z-Score)		
Baseline, MW (SD)	20	-2,1 (0,8)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	19	0,6 [0,4; 0,7]; < 0,001
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (patientenberichtet, Version 5–18 Jahre)		
Gesamtscore³⁾		
Baseline, MW (SD)	13 ⁴⁾	73,5 (12,7)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	13 ⁴⁾	13,3 [8,8; 17,8]; < 0,001
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (elternberichtet, Version 2–4 Jahre)		
Gesamtscore³⁾		
Baseline, MW (SD)	4 ⁵⁾	81,3 (4,3)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 ⁵⁾	9,4 [3,9; 14,8]; 0,018
PedsQL Pediatric Pain Questionnaire (patientenberichtet, Version 5–18 Jahre)		
Aktueller Schmerz⁶⁾		
Baseline, MW (SD)	13 ⁴⁾	4,4 (6,9)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	11 ⁴⁾	-1,8 [-3,6; -0,1]; 0,044
Schlimmster Schmerz⁶⁾		
Baseline, MW (SD)	13 ⁴⁾	11,4 (16,1)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	11 ⁴⁾	1,1 [-14,7; 16,9]; 0,879
Lebensqualität		
Endpunkt	N ¹⁾	
PedsQL-Kernmodul (patientenberichtet, Version 5–18 Jahre)		
Gesamtscore⁷⁾		
Baseline, MW (SD)	13 ⁴⁾	73,0 (11,9)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	13 ⁴⁾	7,6 [4,2; 11,0]; < 0,001

Studie ASCEND-Peds Darstellung der Ergebnisse		Olipudase alfa N = 20
Physische Gesundheit⁷⁾		
Baseline, MW (SD)	13 ⁴⁾	76,9 (14,6)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	13 ⁴⁾	9,4 [5,4; 13,3]; < 0,001
Psychosoziale Gesundheit⁷⁾		
Baseline, MW (SD)	13 ⁴⁾	70,8 (12,4)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	13 ⁴⁾	6,8 [1,5; 12,0]; 0,016
PedsQL-Kernmodul (elternberichtet, Version 2–4 Jahre)		
Gesamtscore⁷⁾		
Baseline, MW (SD)	4 ⁵⁾	82,9 (8,8)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 ⁵⁾	7,3 [-9,5; 24,0]; 0,202
Physische Gesundheit⁷⁾		
Baseline, MW (SD)	4 ⁵⁾	87,5 (8,1)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 ⁵⁾	11,7 [9,1; 14,3]; 0,003
Psychosoziale Gesundheit⁷⁾		
Baseline, MW (SD)	4 ⁵⁾	80,0 (11,5)
Veränderung Baseline zu Woche 52 LS-Mean [95%-KI]; p-Wert ²⁾	4 ⁵⁾	4,6 [-24,1; 33,4]; 0,561
Sicherheit⁸⁾⁹⁾		
Endpunkt	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Schwere UE	20	3 (15,0)
SUE	20	5 (25,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	20	Keine Ereignisse aufgetreten

¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ Basierend auf einer Regression der Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

³⁾ Höhere Werte korrespondieren mit weniger Fatigue.

⁴⁾ Es wurden patientenberichtete Versionen für 5- bis 18-Jährige eingesetzt. 13 Personen entsprechen 86,7 % und 11 Personen entsprechen 73,4 % der mITT-Population.

⁵⁾ Es wurde eine elternberichtete Version für 2- bis 4-Jährige eingesetzt. 4 Personen entsprechen 100 % der mITT-Population.

⁶⁾ Höhere Werte korrespondieren mit stärkeren Schmerzen.

⁷⁾ Höhere Werte korrespondieren mit höherer Lebensqualität.

⁸⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁹⁾ Schwere UE: Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

Abkürzungen: LS: Least Squares; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al.** Management goals for type 1 gaucher disease: an expert consensus document from the european working group on gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68:203-208.
2. **Brockhaus AC, Bender R, Skipka G.** The peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014;33(28):4861-4874.
3. **Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, et al.** Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab* 2016;118(3):206-213.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Xenpozyme: European public assessment report; EMEA/H/C/004850/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 15.12.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xenpozyme-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T.** 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* 2015;12(1):31-37.
6. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global perceived effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766.e761.
7. **McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O.** Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(41):1-13.
8. **Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al.** The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85(5):1186-1196.
9. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
10. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.
11. **Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al.** Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
12. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al.** Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-968.
13. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Olipudase alfa (Xenpozyme): Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) [unveröffentlicht]. 29.09.2022.

14. **Sanofi Genzyme.** 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: study DFI13803 (ASCEND-Peds); amended clinical trial protocol v. 4 [unveröffentlicht]. 21.08.2017.
15. **Sanofi Genzyme.** 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: study DFI13803 (ASCEND-Peds); clinical study report [unveröffentlicht]. 07.08.2020.
16. **Sanofi Genzyme.** 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: study DFI13803 (ASCEND-Peds); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 05.11.2019.
17. **Sanofi Genzyme.** 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: study DFI12712 (ASCEND); amended clinical trial protocol v. 13 [unveröffentlicht]. 02.02.2021.
18. **Sanofi Genzyme.** 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: study DFI12712 (ASCEND); clinical study report [unveröffentlicht]. 22.09.2021.
19. **Sanofi Genzyme.** 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: study DFI12712 (ASCEND); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 04.11.2019.
20. **Sanofi Genzyme.** Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2022. Berlin. [Zugriff: 15.12.2022].
URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. **Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P.** The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer* 2002;94(7):2090-2106.
22. **Ware JE, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-483.
23. **Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P.** Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27(5):335-371.

Anhang

Studie ASCEND

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Tabelle 41: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>Baseline</i>		
n (%)	18 (100)	18 (100)
MW (SD)	11,7 (4,9)	11,2 (3,8)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>		
n (%)	18 (100)	17 (94,4)
LS Mean (SE)	-39,4 (2,4)	0,5 (2,5)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	-39,9 [-47,1; -32,8]; < 0,001	

¹⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: Milzvolumen zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite und Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 42: Anteil der Personen mit einer Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$ (Responderanalyse) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Reduktion der Milzgröße $\geq 30\%$ (Responderanalyse)	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
n (%) ¹⁾	17 (94,4)	0 (0)
RR [95 %-KI]; p-Wert ²⁾	n. b. [n. b.; n. b]; n. b.	

¹⁾ Nur Personen mit einem Baseline-Wert wurden in der Responderanalyse berücksichtigt. Personen mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

²⁾ Berechnung mittels SAS-Prozedur PROC GLIMMIX und einem Modell mit Behandlungsgruppe und Baseline-Wert als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko.

Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert)

Tabelle 43: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert)	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	18 (100) 49,4 (11,0)	18 (100) 48,5 (10,8)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i> n (%) LS Mean (SE)	17 (94,4) 22,0 (3,3)	17 (94,4) 3,0 (3,4)
LS-Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	19,0 [9,3; 28,7]; < 0,001	

¹⁾ MMRM mit folgenden Kovariaten: DL_{CO} (in % vom Sollwert) zu Baseline, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvsite und Interaktion von Studienvsite und Behandlungsgruppe.

Abkürzungen: DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 44: Anteil der Personen mit einer Verbesserung der DL_{CO} um $\geq 15\%$ (Responderanalyse) zu Woche 52 in der Studie ASCEND; mITT-Population, Datenschnitt: 15.03.2021

Studie ASCEND Verbesserung der DL_{CO} um $\geq 15\%$ (Responderanalyse)	Olipudase alfa N = 18	Placebo N = 18
n (%) ¹⁾	5 (27,8)	0 (0)
RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	_ ³⁾	

¹⁾ Nur Personen mit einem Baseline-Wert wurden in der Responderanalyse berücksichtigt. Personen mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

²⁾ Berechnung mittels PROC GLIMMIX Prozedur und einem Modell mit Behandlungsgruppe und Baseline-Wert als Kovariate.

³⁾ Keine adäquate Schätzung.

Abkürzungen: DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

Studie ASCEND-Peds

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Tabelle 45: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population

Studie ASCEND-Peds Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4	Kinder N = 9	Kleinkinder N = 7	Gesamt N = 20
<i>Baseline</i>				
n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
MW (SD)	16,6 (9,1)	19,4 (11,4)	19,9 (4,9)	19,0 (8,8)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>				
n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
LS Mean [95%-KI];	-46,9 [-54,0; -39,9];	-46,0 [-54,6; -37,5];	-54,6 [-61,7; -47,5];	-49,2 [-53,4; -45,0];
p-Wert ¹⁾	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

¹⁾ Basierend auf einer Regression der prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert)

Tabelle 46: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert) zu Woche 52 in der Studie ASCEND-Peds; mITT-Population

Studie ASCEND-Peds Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (in % vom Sollwert)	Olipudase alfa			
	Jugendliche N = 4	Kinder N = 9	Kleinkinder N = 7	Gesamt N = 20
<i>Baseline</i>				
n (%)	3 (75,0)	6 (66,7)	0 (0)	9 (45,0) ¹⁾
MW (SD)	53,4 (23,4)	55,5 (10,1)	-	54,8 (14,2)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 52</i>				
n (%)	3 (75,0)	6 (66,7)	0 (0)	9 (45,0) ¹⁾
LS Mean [95%-KI];	28,0 [-97,7; 153,7];	35,4 [12,7; 58,2];	-	32,9 [13,4; 52,2];
p-Wert ²⁾	0,216	0,012	-	0,005

¹⁾ Die DL_{CO} wurde erst ab einem Alter von ≥ 5 Jahre zu Baseline mittels Lungenfunktionstest gemessen. Es ist nicht eindeutig, wie viele Kinder zu Baseline 5 Jahre alt waren.

²⁾ Basierend auf einer Regression der prozentualen Veränderung zu Baseline mit dem Wert zu Baseline als Kovariate.

Abkürzungen: DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mITT: modified Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.