

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olipudase alfa (Xenpozyme[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Manifestationen eines Mangels an saurer
Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency,
ASMD)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	45
4.2.5.3 Meta-Analysen	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	94
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	95
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT	98
4.3.1.3.1.2 Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens – RCT	101

4.3.1.3.1.3	Endpunkt prozentuale Veränderung der DLco – RCT	108
4.3.1.3.1.4	Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebertumors – RCT ..	111
4.3.1.3.1.5	Patientenberichtete Endpunkte	115
4.3.1.3.1.5.1	Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS – RCT	115
4.3.1.3.1.5.2	Schweregrad der Fatigue gemäß BFI, Item 3 – RCT	119
4.3.1.3.1.5.3	Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF, Item 3 – RCT ..	123
4.3.1.3.1.5.4	Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF – RCT 127	
4.3.1.3.1.5.5	Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS – RCT	130
4.3.1.3.1.5.6	Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC – RCT	134
4.3.1.3.1.5.7	Gesundheitszustand gemäß EQ VAS – RCT	138
4.3.1.3.1.5.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 – RCT 142	
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Nebenwirkungen – RCT	146
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	162
4.3.2	Weitere Unterlagen	164
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	164
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	164
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	165
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	165
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	165
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	168
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	168
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	169
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	172
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	173
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	174
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	176
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	177
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	179
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	179
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	188
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	190
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	191
4.3.2.3.3.2	Endpunkt prozentuale Veränderung des Milztumors – weitere Untersuchungen	193

4.3.2.3.3.3	Endpunkt prozentuale Veränderung der DLco – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.3.4	Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens – weitere Untersuchungen	207
4.3.2.3.3.5	Endpunkt Veränderung der Körpergröße (z-Score) – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.3.6	Patientenberichtete Endpunkte – weitere Untersuchungen	216
4.3.2.3.3.6.1	Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS – weitere Untersuchungen.....	216
4.3.2.3.3.6.2	Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ – weitere Untersuchungen.....	221
4.3.2.3.3.6.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS – weitere Untersuchungen.....	226
4.3.2.3.3.7	Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen	231
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	237
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	237
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	237
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	239
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	250
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	250
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	250
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	250
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	251
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	251
4.6	Referenzliste.....	252
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		263
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		269
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		271
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		272
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		277
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		301
Anhang 4-G : Weitere Analysen		325

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT	21
Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	22
Tabelle 4-3: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olipudase alfa.....	23
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT	35
Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Olipudase alfa.....	48
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-15: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-16: Begleitmedikation im Sinne von BSC in der PAP der Studie ASCEND	90
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Mortalität.....	98
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	100
Tabelle 4-22: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Milzvolumens.....	101
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung des Milzvolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Verbesserung des Milzvolumens (MN) um $\geq 30\%$ zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	103
Tabelle 4-25: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	104
Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) aus der ETP gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	106
Tabelle 4-27: Operationalisierung von prozentuale Veränderung der DL _{CO}	108
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung der DL _{CO} in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Verbesserung der DL _{CO} um $\geq 15\%$ zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	110
Tabelle 4-30: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Lebervolumens.....	111
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-32: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	113
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS	115
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verbesserung des SRS um ≥ 18 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	117
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Schweregrad der Fatigue gemäß BFI.....	119
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Fatigue gemäß BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Verbesserung des BFI, Item 3, um $\geq 1,7$ Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)....	121
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF	123
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Verbesserung des BPI-SF, Item 3, um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)....	125

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF	127
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung des FACIT-Dyspnea-SF um ≥ 7 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	129
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS	130
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	132
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC	134
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	136
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ VAS.....	138
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verbesserung der EQ VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	140
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2	142
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	144
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Nebenwirkungen	146
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-59: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC und PT aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	149
Tabelle 4-61: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	156
Tabelle 4-62: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	159

Tabelle 4-63: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte während PAP und ETP (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	162
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	166
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	166
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	167
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	167
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	170
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	170
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	171
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
Tabelle 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-76: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-77: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-80: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation – weitere Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-81: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-82: Begleitmedikation im Sinne von BSC in der Studie ASCEND-Peds.....	186
Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	190

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen.....	191
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen (Studien ASCEND-Peds und LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	192
Tabelle 4-88: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Milzvolumens – weitere Untersuchungen.....	193
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verbesserung des Milzvolumens (MN) um $\geq 30\%$ zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	195
Tabelle 4-91: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	196
Tabelle 4-92: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen (Studie LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	198
Tabelle 4-93: Operationalisierung von prozentuale Veränderung der DL _{CO} – weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL _{CO} – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	204
Tabelle 4-95: Ergebnisse für prozentuale Veränderung der DL _{CO} zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	205
Tabelle 4-96: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Lebervolumens – weitere Untersuchungen.....	207
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-98: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	209
Tabelle 4-99: Operationalisierung von Veränderung der Körpergröße (z-Score) – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergröße (z-Score) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	212
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	213

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Gesamtscore der Fatigue gemäß PedQL-MFS (patientenberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	218
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Gesamtscore der Fatigue gemäß PedQL-MFS (elternberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	219
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Schmerzen gemäß PedsQL-PPQ (patientenberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	223
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Schmerzen gemäß PedsQL-PPQ (elternberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	224
Tabelle 4-110: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS – weitere Untersuchungen.....	226
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	227
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Gesamtscore der PedQL-GCS (patientenberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	228
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Gesamtscore der PedQL-GCS (elternberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	229
Tabelle 4-114: Operationalisierung von Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen	231
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-116: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	233
Tabelle 4-117: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	233

Tabelle 4-118: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	236
Tabelle 4-119: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen (Studie LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)	236
Tabelle 4-120: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olipudase alfa.....	241
Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	250
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI12712 (ASCEND) ..	278
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI13803 (ASCEND-Peds).....	290
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LTS13632	296
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND	302

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	25
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-3: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	105
Abbildung 4-4: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	107
Abbildung 4-5: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	114
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Abbildung 4-7: Longitudinalplot für die patientenindividuelle Veränderung des Milzvolumens (MN) aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	197
Abbildung 4-8: Longitudinalplot für die Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen (Studie LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	202
Abbildung 4-9: Longitudinalplot für die patientenindividuelle prozentuale Veränderung der DL _{CO} aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	206
Abbildung 4-10: Longitudinalplot für die patientenindividuelle Veränderung des Lebervolumens (MN) aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	210
Abbildung 4-11: Longitudinalplot für die patientenindividuelle Veränderung der Körpergröße (z-Score) aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	214
Abbildung 4-12: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	243
Abbildung 4-13: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	244
Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie ASCEND – mITT-Population.....	289
Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie ASCEND-Peds – mITT-Population.....	295

Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie LTS13632 - mITT-Population 300

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ASM	Saure Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase)
ASMD	Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AWG	Anwendungsgebiet
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BFI	Brief Fatigue Inventory
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BSC	Best Supportive Care
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI	Clinical Global Impression
<i>CHIT1</i>	<i>Chitotriosidase 1</i>
CHO	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CRS	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD-ILD	Bindegewbserkrankungen-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Diseases)
CTIS	Clinical Trials Information System

Abkürzung	Bedeutung
Diff	Difference
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DL _{CO}	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide)
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DMC	Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensionen, 5 Stufen
EQ VAS	EuroQol Visuelle Analogskala
ETP	Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period)
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FACIT-Dyspnea-SF	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	Intravenös

Abkürzung	Bedeutung
INR	Internationale normalisierte Ratio
IPF	Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IXRS	Interaktives sprach- oder webbasiertes Dialogsystem (Interactive [Voice or Web] Response System)
KI	Konfidenzintervall
LFT	Leberfunktionstest
LS-M	Least Squares Mean
LS-M Diff	Least Squares Mean Difference
MAR	Missing at Random
Max	Maximum
MCS	Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
Min	Minimum
mITT	Modified Intention to treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MN	Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis / Ausprägung / Ergebnis
NA	Nicht anwendbar
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht berechenbar (Not Evaluable)
NI	Nicht interpretierbar
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
PAP	Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period)
PCS	Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PedsQL-GCS	PedsQL-Generic Core Scales
PedsQL-MFS	PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale
PedsQL-PPQ	PedsQL-Pediatric Pain Questionnaire
PFT	Lungenfunktionstest (Pulmonary Function Test)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Symptom Severity
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Preferred Term)
q2w	Alle 2 Wochen
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36v2	Short-Form-36 Health Survey, Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
<i>SMPD1</i>	<i>Sphingomyelin Phosphodiesterase 1</i>
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (System Organ Class)
SRS	Splenomegaly-Related Score
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
β-HCG	Beta-Choriongonadotropin

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Olipudase alfa ist als Enzyzersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B zugelassen. Für dieses Anwendungsgebiet (AWG) soll in diesem Dossier dargestellt werden, in welchem Ausmaß Olipudase alfa einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) aufweist.

Olipudase alfa ist im vorliegenden AWG als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zugelassen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sprach Olipudase alfa mit Beschluss vom 16. März 2023 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus. Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von 12 Monaten wurde gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens von Olipudase alfa gegenüber der zVT wirksam. Daraus leitet sich die folgende Fragestellung für das Dossier ab:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olipudase alfa im zugelassenen AWG im Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Olipudase alfa erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) DFI12712 (ASCEND) und der einarmigen, pädiatrischen Studie DFI13803 (ASCEND-Peds).

Die Studie ASCEND ist eine abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie mit insgesamt 36 erwachsenen Patienten mit ASMD Typ B, von denen 9 Patienten (25 %) zu Studienbeginn ASMD Typ A/B aufwiesen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Olipudase alfa (Interventionsarm) und Placebo (Kontrollarm) randomisiert. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch erachtet der G-BA einen Vergleich gegenüber Placebo zum Zwecke der Verblindung im Kontrollarm als angemessene Umsetzung der zVT BSC.

Die Studie setzte sich aus einer primären Behandlungsphase (Primary Analysis Period, PAP) und einer Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period, ETP) zusammen. Die PAP bestand aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 52-wöchigen Studienphase, in der die Patienten zusätzlich zu Olipudase alfa oder Placebo BSC erhielten. In der offenen, bis zu 4 Jahre andauernden ETP wurden alle Patienten mit Olipudase alfa + BSC weiterbehandelt.

Als Morbiditätsendpunkte wurden u. a. die prozentuale Veränderung des Milz- und Lebervolumens sowie der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DL_{CO}) in Prozent vom Sollwert (im Dossier nachfolgend als prozentuale Veränderung der DL_{CO} bezeichnet) erhoben. Des Weiteren wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet. Die Kategorie Nebenwirkungen wurde anhand der im Studienverlauf erfassten unerwünschten Ereignisse (UE) untersucht.

Die Studie ASCEND-Peds ist eine abgeschlossene, multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B. Es wurden 20 pädiatrische Patienten in die Studie eingeschlossen und 64 Wochen mit Olipudase alfa behandelt. In der Studie ASCEND-Peds wurden als explorative Wirksamkeitsparameter u. a. die prozentuale Veränderung des Milz- und Lebervolumens sowie der DL_{CO}, Körpergröße (z-Score) und die Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)-Fragebögen zur Eigen- und Fremdbewertung von Gesundheitsstatus und gesundheitsbezogener Lebensqualität analysiert. Die Nebenwirkungen wurden ebenfalls anhand der aufgetretenen UE untersucht.

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa wurden insbesondere Studien höchster Evidenzstufe (RCT) herangezogen. Die Einschlusskriterien zu Patientenpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Olipudase alfa. Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, bei denen der Komparator der vom G-BA mit BSC bestimmten zVT entsprach. Mindestens einer der berichteten Endpunkte sollte patientenrelevant sein. Da

es sich bei ASMD um eine chronische Erkrankung handelt, sollte die Studiendauer mindestens 24 Wochen betragen. Die Publikation zu den ausgewählten Studien sollte außerdem ein Mindestmaß an Informationsgehalt enthalten, um die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu ermöglichen. Die Einschlusskriterien sind in der Tabelle 4-1 definiert.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene oder pädiatrische Patienten mit ASMD, Typ A/B oder Typ B	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Olipudase alfa entsprechend der Fachinformation	A2	Andere Intervention
Vergleichstherapie	E3	BSC	A3	Abweichende Vergleichsintervention
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts	A4	Ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster, Reviews, Clinical Trial registry records, regulatory news/bulletins
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien ohne publizierte Ergebnisse
ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); BSC: Best Supportive Care; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Ergänzend erfolgte eine Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Olipudase alfa im vorliegenden AWG. Mit Ausnahme der Kategorien Vergleichstherapie und Studientyp galten dieselben Kriterien wie für die Suche nach RCT. Die Kategorie Vergleichstherapie wurde nicht eingeschränkt, in der Kategorie Studientyp wurde nach nicht vergleichenden klinischen Studien als höchster Evidenzstufe unter den nicht randomisierten Designs gesucht (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Pädiatrische Patienten mit ASMD, Typ A/B oder Typ B	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Olipudase alfa entsprechend der Fachinformation	A2	Andere Intervention
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	---
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts	A4	Ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Nicht vergleichende klinische Studien	A5	Tierexperimentelle Studien, in vitro- oder in vivo-Studien, RCT, Fallberichte
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster, Reviews, Clinical Trial registry records, regulatory news/bulletins
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien ohne publizierte Ergebnisse
ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

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

Für die Studie ASCEND erfolgt eine Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Der entsprechende Fragebogen findet sich in Anhang 4-F dieses Dossiers. Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, die damit als Evidenz der Stufe Ib einzuordnen ist und die sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist. Es kann demnach von einer hohen Aussagekraft der Ergebnisse ausgegangen werden. Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine einarmige Studie, sodass die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben des G-BA sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entfällt. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Tabelle 4-3: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olipudase alfa

Endpunkt	n/N (%) Olipudase alfa + BSC vs. n/N (%) Placebo + BSC bzw. Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung des Milzvolumens (MN) um ≥ 30 %	17/18 (94,4) vs. 0/18 (0)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung der DL _{CO} um ≥ 15 %	5/18 (27,8) vs. 0/18 (0)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Prozentuale Veränderung des Lebertolumens (MN)	Hedges' g = -2,50 [-3,19; -1,81]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung des SRS um ≥ 18 Punkte	RR = 1,00 [0,22; 4,52]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des BFI, Item 3, um $\geq 1,7$ Punkte	RR = 1,26 [0,45; 3,56]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des BPI-SF, Item 3, um ≥ 4 Punkte	RR = 0,19 [0,02; 1,65]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des FACIT-Dyspnea-SF, Symptomschwere um ≥ 7 Punkte	RR = 1,43 [0,51; 4,06]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Abdominale Probleme	RR = 1,32 [0,54; 3,22]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Körperschmerz	RR = 0,92 [0,32; 2,62]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Fatigue	RR = 1,24 [0,43; 3,55]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Atemnot	RR = 1,29 [0,43; 3,90]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Abdominale Probleme	RR = 1,83 [0,84; 3,99]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Körperschmerz	RR = 1,50 [0,65; 3,44]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Fatigue	RR = 1,43 [0,68; 2,99]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Atemnot	RR = 2,20 [0,93; 5,21]	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	n/N (%) Olipudase alfa + BSC vs. n/N (%) Placebo + BSC bzw. Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen	RR = 2,00 [0,94; 4,27]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der EQ VAS um ≥ 15 Punkte	RR = 0,85 [0,17; 4,39]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte, PCS	RR = 0,97 [0,50; 1,90]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte, MCS	RR = 0,91 [0,25; 3,34]	Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	RR = 1,00 [NE; NE]	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 0,17 [0,02; 1,34]	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR = 0,75 [0,19; 3,03]	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/18 (0) vs. 0/18 (0)	Zusatznutzen nicht belegt
BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); EQ VAS: European Quality of Life Visuelle Analogskala; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MCS: Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score); MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); N: Anzahl der Patienten n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PCS: Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey, Version 2; SRS: Splenomegaly-Related Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität ist ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Olipudase alfa nachgewiesen. Der Zusatznutzen ergibt sich für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens, die prozentuale Veränderung der DL_{CO} und die prozentuale Veränderung des Lebertolumens.

Bei der Veränderung des Milzvolumens zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa, sowohl in der PAP als auch in der ETP. Durch die Behandlung mit Olipudase alfa verringerte sich das Milzvolumen deutlich, während bei den Patienten im Kontrollarm über die gesamten 52 Wochen praktisch keine Veränderung eintrat (Abbildung 4-1). Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 30 % zu Woche 52 liegt unter der Behandlung mit Olipudase alfa bei 94,4 %. Von 18 Patienten haben 17 eine klinisch relevante Reduktion des Milzvolumens um 30 % erreicht. Im Kontrollarm hingegen erreichte kein einziger Patient eine entsprechende Reduktion des Milzvolumens. Somit liegt hinsichtlich des primären Studienendpunkts und dem wichtigsten Morbiditätsendpunkt ein Unterschied zwischen 94,4 % vs. 0 % vor. Dieser dramatische absolute Unterschied von 94,4 % vs. 0 % beim primären Studienendpunkt stellt einen

eindeutigen Nachweis für einen erheblichen Zusatznutzen dar, da praktisch alle Patienten unter Olipudase alfa eine klinisch relevante Verbesserung erreichten.

Die 5-Jahres-Langzeitdaten belegen eindrucksvoll die Nachhaltigkeit und weitere Verbesserung der therapeutischen Effekte mit einer kontinuierlichen Milzvolumenreduktion gegenüber Baseline von -45,81 % zu Woche 80 bis -62,10 % zu Woche 260. Für die 17 Patienten des Kontrollarms, die zu Beginn der ETP nun Zugang zu Olipudase alfa erhielten, zeigte sich, dass auch diese Patienten sukzessive und im gleichen Ausmaß wie die Patienten, die bereits in der PAP auf Olipudase alfa randomisiert wurden, profitieren. Bereits zu Woche 132 zeigten die Verlaufskurven der prozentualen Veränderung des Milzvolumens unabhängig von der anfänglichen Behandlungszuordnung keine wesentlichen Unterschiede (Abbildung 4-1).

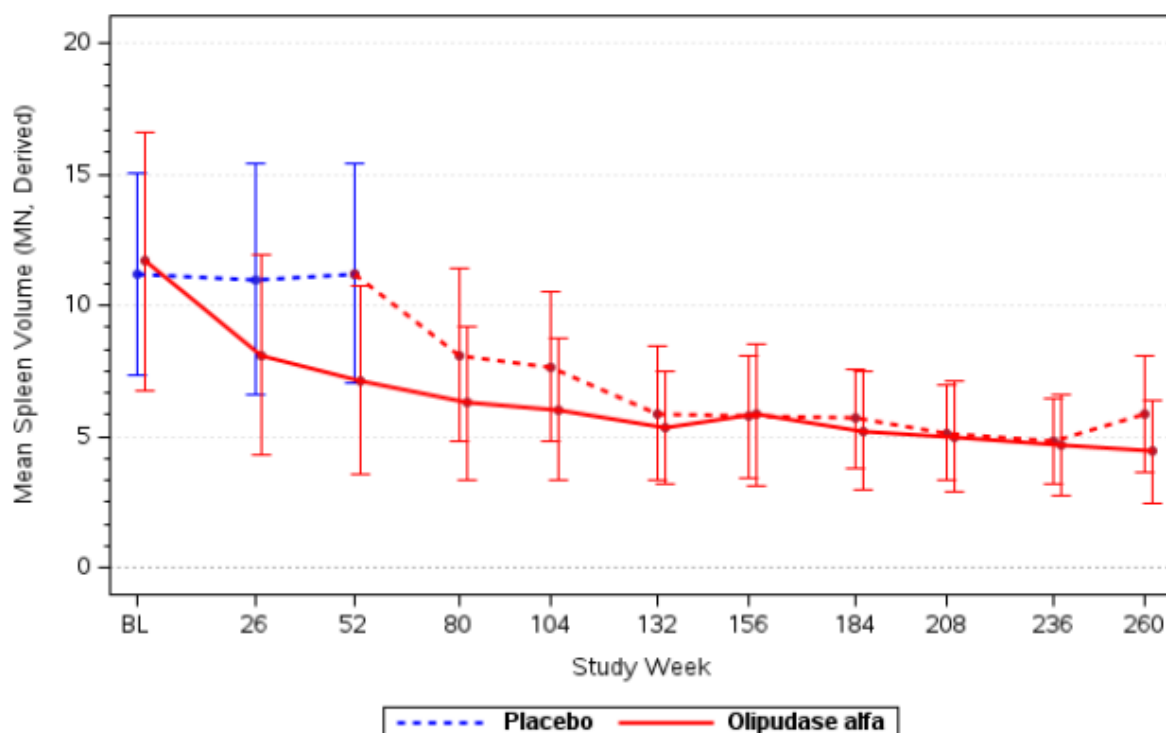


Abbildung 4-1: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

BL: Baseline; ITT: Intention to treat; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Quelle: Sanofi 2024b

Dies zeigt eindeutig, dass mit Olipudase alfa eine im Vergleich zur zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Die Langzeitdaten belegen, dass sich diese patientenrelevante Verbesserung nachhaltig fortsetzt. Die stark vergrößerte Milz der ASMD-Patienten ist ein primäres Krankheitszeichen von ASMD und ein Indikator für das

Ausmaß der Sphingomyelinakkumulation nicht nur in der Milz, sondern auch in anderen Organen. Ein reduziertes Milzvolumen ist ein Zeichen für eine reduzierte Sphingomyelinakkumulation und damit für eine Verminderung der pathologischen Prozesse, die einer ASMD zugrunde liegen. Bei Patienten mit ausgeprägter Splenomegalie zu Therapiebeginn ist eine vollständige Normalisierung des Milzvolumens in der Regel nicht zu erwarten. Der Grad und die Geschwindigkeit der Volumenabnahme hängen wesentlich von der Grunderkrankung und deren Pathophysiologie ab. Chronische Verläufe gehen häufig mit parenchymalen Umbauprozessen einher (z. B. postischämischer Fibrosierung oder Knotenbildung) die strukturell nur begrenzt reversibel sind, sodass sich die Milzgröße trotz effektiver kausaler Therapie oft nicht vollständig normalisiert (Pastores 2004; Weinreb 2002). Entscheidend ist jedoch die klinisch relevante Reduktion des Milzvolumens als Ausdruck der verminderten Sphingomyelinakkumulation und der damit verbundenen Verbesserung der Krankheitslast, da der Grad der Milzvergrößerung unmittelbar den Verlauf der Erkrankung und die Krankheitsschwere widerspiegelt. Des Weiteren verursacht die stark vergrößerte Milz bei den Patienten verschiedene Symptome, wie z. B. Schmerzen im Abdomen, Probleme mit der Verdauung oder ein sichtbar vergrößertes Abdomen. Diese Symptome beeinträchtigen die Patienten sowohl auf physischer als auch auf psychologischer Ebene (McGovern 2017). Die Milzvergrößerung ist ein schwerwiegendes Symptom. Daher ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens für Olipudase alfa gegenüber der zVT ein *erheblicher* Zusatznutzen.

Für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa. Auch die Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung der DL_{CO} um mindestens 15 % erreichten, war unter der Therapie mit Olipudase alfa statistisch signifikant höher als im Kontrollarm. Unter Olipudase alfa erreichten 5 von 18 Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der DL_{CO} um mindestens 15 %. Im Kontrollarm wurde bei keinem Patienten eine entsprechende Verbesserung der DL_{CO} beobachtet. Dies stellt für die betroffenen Patienten eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung eines schwerwiegenden und weitverbreiteten Symptoms der Erkrankung ASMD dar. Im Krankheitsverlauf entwickeln die meisten ASMD-Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung, die sich im Laufe der Zeit immer weiter verschlechtert. Diese geht insbesondere bei schwerem Krankheitsverlauf mit Husten, Atemproblemen wie Kurzatmigkeit, Atemnot, Schmerzen in der Brust und wiederkehrenden Atemwegsinfektionen einher. Das Vorliegen einer fortschreitenden interstitiellen Lungenerkrankung ist mit einer größeren Morbidität und einer höheren Mortalität verbunden und kann dazu führen, dass die Patienten dauerhaft auf Sauerstoffgabe angewiesen sind (McGovern 2013). Die Verschlechterung der interstitiellen Lungenerkrankung ist auch an der Abnahme der DL_{CO} zu erkennen. Eine stark verringerte DL_{CO} geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Eine Verbesserung der DL_{CO} repräsentiert demnach eine Verbesserung der interstitiellen Lungenerkrankung und damit eines schwerwiegenden Symptoms einer ASMD-Erkrankung. Es ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} für Olipudase alfa gegenüber der zVT ein *beträchtlicher* Zusatznutzen.

Die Verbesserung der Lungenfunktion zeigte sich nicht nur in der signifikanten Verbesserung der DL_{CO} , sondern auch im Symptom Atemnot des patientenberichteten Instruments Patient

Global Impression of Change (PGIC). Hier zeigte sich zu Woche 52 eine signifikant größere Verbesserung für das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens liegt ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa vor. Mit einem Hedges' g von -2,50 (95%-Konfidenzintervall [KI] [-3,19; -1,81]) liegt eine statistisch signifikante und patientenrelevante Reduktion des Lebervolumens vor. Das KI liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von +0,2 bis -0,2, sodass dieser Unterschied bei der Bestimmung des Zusatznutzens für Olipudase alfa im AWG ASMD zu berücksichtigen ist. Die vergrößerte Leber liegt bei den meisten Patienten in Verbindung mit der Milzvergrößerung vor (Hepatosplenomegalie). Die vergrößerte Leber stellt wie die vergrößerte Milz eine zentrale Krankheitsmanifestation der Erkrankung ASMD dar. Im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt die Vergrößerung der Leber auch deren Organfunktion. Bei stark fortgeschrittener Lebererkrankung bleibt betroffenen Patienten häufig nur die Lebertransplantation (McGovern 2017). Lebererkrankungen stellen neben Lungenerkrankungen die häufigste Todesursache von ASMD-Patienten dar (Cassiman 2016; McGovern 2013). Die Reduktion des Lebervolumens ist demnach für die Patienten mit einer Verringerung der Krankheitsschwere verbunden. Es ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens ein *erheblicher* Zusatznutzen von Olipudase alfa gegenüber der zVT.

Die Parameter Milzvolumen, DL_{CO} und Lebervolumen zeigen den Vorteil von Olipudase alfa und die Wirksamkeit auf die schwerwiegenden Symptome der Erkrankung ASMD. In den patientenberichteten Endpunkten (Patient-Reported Outcomes, PRO) Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), Item 3, Brief Fatigue Inventory (BFI), Item 3, Splenomegaly Related Score (SRS), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form (FACIT-Dyspnea-SF), Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS), PGIC (außer Symptom Atemnot), EuroQol Visuelle Analogskala (EQ VAS) und Short-Form-36 Health Survey, Version 2 (SF-36v2) zeigten sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese Fragebögen wurden bislang nicht für die Indikation validiert, sodass ihre psychometrische Eignung für Patienten mit ASMD unklar ist. Insbesondere beim SRS handelt es sich um einen neu entwickelten Fragebogen, dessen psychometrische Eigenschaften noch unbekannt sind (Sanofi 2021d).

Die randomisierte, primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period, PAP) der Studie ASCEND, die in diesem Dossier berücksichtigt wurde, betrug 52 Wochen. Trotz signifikanter und klinisch relevanter Verbesserungen des Milzvolumens, der DL_{CO} und des Lebervolumens, liegen nach wie vor Abweichungen von den Normwerten dieser Parameter vor. Die in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds nach 2 Jahren erhobenen Daten der einarmigen Verlängerungsphasen zeigen, dass sich Milzvolumen, DL_{CO} und Lebervolumen weiter verbesserten (Diaz 2022; Scarpa 2025; Wasserstein 2022b). Die erwachsenen Patienten hatten im Mittel nur noch eine leicht eingeschränkte DL_{CO} (Scarpa 2022), und Leber- sowie Milzvolumen lagen im Mittel nur leicht oberhalb der Grenze zur leichten Vergrößerung (Milz: ≤ 5 MN, Leber: ≤ 1,25 MN) (Wasserstein 2022b). Bei den Kindern lag die mittlere DL_{CO} nach

2 Jahren an der Grenze zum Normbereich (Scarpa 2022), während Milz- und Lebertvolumen im Mittel leicht oberhalb der Grenze zur leichten Vergrößerung lagen (Diaz 2022).

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in der Studie ASCEND weder auf der psychischen noch auf der körperlichen Summenskala des SF-36v2 signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtrate der UE sowie der schwerwiegenden UE (SUE) besteht weder ein Nachteil noch ein Vorteil von Olipudase alfa + BSC. Für die schweren UE und die SUE zeichnete sich ein numerischer Vorteil für Olipudase alfa + BSC ab. Bei Betrachtung einzelner Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriffe (Preferred Term, PT) traten in der Studie ASCEND Ereignisse aus verschiedenen SOC und PT auf. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten unterschritten viele Ereignisse die in der Dossievorlage vorgegebenen Grenzen zur Darstellung einzelner SOC und PT. Da zudem die Zahl der Patienten gering war, unterliegt eine Interpretation von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen Gesamtraten der UE sowie der SUE auf der Ebene einzelner SOC oder PT deutlichen Limitationen. Daher sollten die Gesamtraten für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, da diese aussagekräftiger sind. Hier zeigten sich keine relevanten Nachteile hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit von Olipudase alfa gegenüber der zVT.

Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren

Olipudase alfa ist ebenfalls für die Behandlung von pädiatrischen ASMD-Patienten unter 18 Jahren zugelassen. Die Zulassung beruht auf einem Evidenztransfer der Ergebnisse der Studie ASCEND auf die pädiatrische Population, unterstützt durch die in Abschnitt 4.3.2.3 beschriebene einarmige Studie ASCEND-Peds. Dem Vorgehen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) folgend, wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren im Folgenden abgeleitet.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit ASMD

ASMD ist eine genetische Erkrankung, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen auf Veränderungen des *Sphingomyelin Phosphodiesterase 1(SMPD1)*-Gens zurückzuführen ist, welche durch Mutationen hervorgerufen werden. Die verantwortlichen Mutationen liegen bei Geburt vor, dementsprechend weisen Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche die gleichen Mutationen auf. Ebenso wie die Ursache von ASMD ist die Pathophysiologie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten identisch. Aufgrund der verringerten Aktivität der ASM akkumuliert Sphingomyelin in den Zellen der Organgewebe und führt dort auf Dauer zu Schädigungen, welche die Organfunktion beeinträchtigen. Olipudase alfa als Enzyersatztherapie ersetzt die fehlerhafte ASM, sodass Sphingomyelin abgebaut werden kann. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Da Ursache, Pathophysiologie der Erkrankung und Wirkmechanismus von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten übereinstimmen, ist die

Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche medizinisch-wissenschaftlich begründet und gerechtfertigt (EMA 2026). Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität liegen für die Endpunkte prozentuale Veränderung des Milzvolumens, prozentuale Veränderung der DL_{CO} und prozentuale Veränderung des Lebervolumens statistisch signifikante Verbesserungen zu Woche 52 im Vergleich gegenüber Baseline vor. Das Ausmaß der prozentualen Reduktion des Milzvolumens in der pädiatrischen Population ist vergleichbar mit der Reduktion bei den Erwachsenen. Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf von ASMD zeigen, dass ohne kausale Behandlung keine spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens zu erwarten ist (McGovern 2021). Dies wird durch die prospektiv erhobenen Daten des Kontrollarms der Studie ASCEND bestätigt, in dem erwachsene Patienten mit Placebo + BSC über 52 Wochen praktisch keine Veränderung des Milzvolumens zeigten. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die in der pädiatrischen Population beobachtete Reduktion des Milzvolumens ausschließlich auf die Behandlung mit Olipudase alfa zurückzuführen ist. Die Verbesserung entspricht in Ausmaß und Verlauf den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten in ASCEND und belegt eine bisher nicht erzielte, nachhaltige Reduktion des Milzvolumens. Für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich bei den pädiatrischen Patienten gegenüber Baseline eine noch deutlichere Verbesserung als bei den Erwachsenen. Dasselbe gilt für die Reduktion des Lebervolumens. Somit sind die in der Studie ASCEND-Peds gezeigten Effekte bei pädiatrischen Patienten gleichgerichtet wie die eindrucklichen Ergebnisse für die erwachsenen Patienten in der Studie ASCEND. Darüber hinaus sind die Ergebnisse auch in der Größenordnung vergleichbar. In der einarmigen, pädiatrischen Studie ASCEND-Peds zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des z-Scores für die Körpergröße gegenüber Baseline. Der z-Score ermöglicht es, die Körpergröße eines Kindes objektiv mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu vergleichen und Wachstumsstörungen zu erkennen. Bei Kindern mit ASMD ist der z-Score besonders relevant, da die Erkrankung das Wachstum beeinträchtigen kann. Eine Verbesserung des z-Scores unter Olipudase alfa kommt einem Aufholwachstum und damit einem klinisch bedeutsamen Therapieerfolg gleich und unterstützt die Wirksamkeitsbelege von Olipudase alfa bei Kindern. Zusammenfassend ergibt sich auch in der pädiatrischen Population ein *erheblicher* Zusatznutzen für Olipudase alfa.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ASCEND-Peds zeigten sich signifikante Verbesserungen zu Woche 52 in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline. Diese Verbesserungen zeigten sich insbesondere für die Alterskohorte der 8–12-Jährigen. In der Studie ASCEND konnte eine numerische Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Die Ergebnisse der beiden Studien weisen demnach in dieselbe Richtung. Da die Ergebnisse bei den Erwachsenen keine statistische Signifikanz aufweisen, wird nicht von einem größeren oder geringeren Nutzen für Olipudase alfa ausgegangen.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Nebenwirkungen

Der Anteil der Patienten in der Studie ASCEND-Peds mit UE entspricht dem des Interventionsarms der Studie ASCEND. Ebenso ist der Anteil der Patienten mit schweren UE und schwerwiegenden UE zwischen den beiden Studien vergleichbar. Die geringe Zahl an Patienten macht eine Interpretation der UE jedoch schwierig. Beim Vergleich der Ereignisse aus jenen SOC und PT, die in beiden Studien auftraten, zeigten sich ähnliche Häufigkeiten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Verträglichkeit von Olipudase alfa bei pädiatrischen Patienten der bei erwachsenen Patienten entspricht. Im European Public Assessment Report (EPAR) der EMA wird berichtet, dass bei den am häufigsten berichteten UE der Anteil an pädiatrischen Patienten höher war als der erwachsener Patienten. Dennoch bewertet die EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis sowohl für Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene positiv (EMA 2026). Dementsprechend wird für die Behandlung mit Olipudase alfa weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen für die pädiatrische Population abgeleitet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellten ITT-Populationen der Studien ASCEND und ASCEND-Peds entsprechen dem AWG von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa

ASMD ist eine ultraseltene, sehr schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher die Patienten eine Vielzahl an neurologischen und/oder viszerale Manifestationen und Symptomen aufweisen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung führen können. ASMD führt zur Akkumulation von Sphingomyelin insbesondere in Milz, Leber und Lunge, was bei einem Großteil der Patienten eine Hepatosplenomegalie und Einschränkungen der Lungenfunktion bedingt. Olipudase alfa ist die erste ursächliche Therapie für die Manifestation von ASMD außerhalb des ZNS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B. Vor der Zulassung von Olipudase alfa konnten die Patienten ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und einer damit verbundenen kleinen Studienpopulationsgröße, liegt mit der Studie ASCEND Evidenz aus einer RCT vor.

Für Olipudase alfa liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein *erheblicher* Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC vor, der sich aus den dramatischen Unterschieden bei der prozentualen Reduktion des Milz- und Lebervolumens und prozentualen Verbesserung der DL_{CO} ergibt. Die Ergebnisse der ETP zeigen eindrücklich, dass die Verbesserungen – insbesondere bei der Reduktion des Milzvolumens – für die Patienten anhaltend und nachhaltig sind und dass auch die Patienten, die in der PAP dem Kontrollarm zugeteilt waren, nach Therapiebeginn mit Olipudase alfa eine vergleichbare Verbesserung erfahren haben. Diese Endpunkte bilden schwerwiegende, krankheitsdefinierende Manifestationen ab, deren Verbesserung eine unmittelbare Reduktion der Krankheitslast bedeutet. Damit adressiert Olipudase alfa zentrale Krankheitsmechanismen und bietet Patienten einen klinisch relevanten Nutzen. In der

Kategorie Nebenwirkungen lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen gegenüber der zVT ableiten.

Aufgrund des genetischen Ursprungs der Erkrankung geht ASMD bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf die gleiche Ursache und Pathophysiologie zurück. Der Verlauf der Erkrankung und die Progression werden maßgeblich vom ASMD-Typ bestimmt und sind in beiden Populationen vergleichbar. Die Ergebnisse in den Morbiditätsendpunkten prozentuale Veränderung des Milz- und Lebert Volumens sowie der DL_{CO} der Studien ASCEND und ASCEND-Peds sind gleichgerichtet und im Ausmaß vergleichbar. In beiden Population traten überwiegend leichte bis moderate Nebenwirkungen auf. Daher sind die Ergebnisse der Studie ASCEND und der daraus abgeleitete Zusatznutzen auf die pädiatrische Population übertragbar. Bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens hat die EMA bestätigt, dass die Ergebnisse bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten vergleichbar sind und die Extrapolation der Erwachsenenendaten auf die Kinder und Jugendlichen hinreichend belegt und gerechtfertigt ist (EMA 2022a).

In der Gesamtschau ergibt sich für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie

- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Olipudase alfa ist als Enzymersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert (Sanofi 2026b).

Gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 erhielt Olipudase alfa in der Indikation Morbus Niemann-Pick, Typ B, am 19. September 2001 und per Amendment in der Indikation Morbus Niemann-Pick am 05. Dezember 2016 von der europäischen Kommission die Ausweisung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/01/056) (EMA 2022b; EP 2019). Das oben genannte zugelassene AWG von Olipudase alfa, Behandlung von ASMD, liegt innerhalb des Rahmens der als seltenes Leiden anerkannten Indikation, Behandlung des Morbus Niemann-Pick (EMA 2022b). Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V für Olipudase alfa mit der Zulassung als belegt (BMJV 2025).

Sanofi reichte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olipudase alfa im September 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beim G-BA ein. Das Dossier basierte auf den Zulassungsstudien ASCEND an erwachsenen Patienten im Alter ab 18 Jahren (Sanofi 2021a) und ASCEND-Peds an Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren (Sanofi 2020a).

Der G-BA sprach Olipudase alfa im zugelassenen AWG mit Beschluss vom 16. März 2023 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus (G-BA 2023a).

Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von 12 Monaten wurde gemäß § 35a SGB V (BMJV 2025) die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens von Olipudase alfa gegenüber der zVT wirksam. Daraus leitet sich folgende Fragestellung für das Dossier ab:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olipudase alfa im zugelassenen AWG im Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Patientenpopulation

Olipudase alfa ist gemäß Fachinformation „als Enzyzersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert“ (Sanofi 2026b).

Intervention

Olipudase alfa ist eine rekombinante, humane, ASM, die mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt und nach intravenöser Verabreichung im Körper vermutlich proteolytisch zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. Der Wirkstoff reduziert die Anreicherung von Sphingomyelin in den Organen von Patienten mit ASMD. Die Dosis von Olipudase alfa wird bei Erwachsenen, beginnend mit 0,1 mg/kg intravenös (i.v.) alle 2 Wochen (q2w) schrittweise bis zu einer Dosis von maximal 3,0 mg/kg i.v. zu Beginn von Woche 14 erhöht. Kinder und Jugendliche beginnen mit 0,03 mg/kg intravenös und steigern die Dosis schrittweise q2w auf maximal 3,0 mg/kg i.v. zu Beginn von Woche 16. Die Dosis von 3,0 mg/kg q2w ist als empfohlene Erhaltungsdosis ausgewiesen (Sanofi 2026b).

Vergleichstherapie

Als zVT im vorliegenden AWG von Olipudase alfa bestimmte der G-BA im Beratungsgespräch am 11. Juni 2025 (G-BA 2025a):

- BSC

Unter BSC wird gemäß Niederschrift des G-BA zur Beratung „[...] diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (G-BA 2025a).

Für die Studie ASCEND erachtet der G-BA einen Vergleich gegenüber Placebo zum Zweck der Verblindung als angemessene Umsetzung der zVT BSC. Für die abschließende Beurteilung wird davon ausgegangen, dass allen Patienten sowohl im Kontrollarm als auch im Interventionsarm eine bestmögliche unterstützende Behandlung im Sinne von BSC angeboten wurde (G-BA 2025a). Zum diesbezüglichen Nachweis wird auf Tabelle 4-16 verwiesen.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olipudase alfa im vorliegenden AWG wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien

Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) herangezogen (BMJ 2025).

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte aus den vorstehend genannten Nutzenkategorien werden in den Abschnitten 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.6 detailliert beschrieben.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olipudase alfa im vorliegenden AWG erfolgte anhand der randomisierten, kontrollierten Phase-II/III-Studie ASCEND (DFI12712) und der einarmigen, pädiatrischen Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds (DFI13803).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-4). Darüber hinaus wurde nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der zVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene oder pädiatrische Patienten mit ASMD, Typ A/B oder Typ B	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Olipudase alfa entsprechend der Fachinformation	A2	Andere Intervention
Vergleichstherapie	E3	BSC	A3	Abweichende Vergleichsintervention
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts	A4	Ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster, Reviews, Clinical Trial registry records, regulatory news/bulletins
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien ohne publizierte Ergebnisse
ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); BSC: Best Supportive Care; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Pädiatrische Patienten mit ASMD, Typ A/B oder Typ B	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Olipudase alfa entsprechend der Fachinformation	A2	Andere Intervention
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	---
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts	A4	Ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Nicht vergleichende klinische Studien	A5	Tierexperimentelle Studien, in vitro- oder in vivo-Studien, RCT, Fallberichte
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster, Reviews, Clinical Trial registry records, regulatory news/bulletins
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien ohne publizierte Ergebnisse
ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT

Die Einschlusskriterien zu Patientenpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Olipudase alfa (Sanofi 2026b). In Bezug auf die Intervention wurden daher nur Studien berücksichtigt, bei denen Olipudase alfa in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde. Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, bei denen der Komparator der vom G-BA mit BSC bestimmten zVT entsprach. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olipudase alfa im vorliegenden AWG basiert auf patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es musste wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der 4 Kategorien gegeben sein, um eine Bewertung zu ermöglichen. Hinsichtlich Studientyp, Publikationstyp und Sprache wurden abgeschlossene oder laufende RCT eingeschlossen, zu denen Vollpublikationen, publizierte Zwischenergebnisse oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressberichten, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form

vorliegen. Eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen erachtet der G-BA bei chronischen Erkrankungen grundsätzlich als geeignet (G-BA 2024).

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergänzend erfolgte eine Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Olipudase alfa im vorliegenden AWG. Mit Ausnahme der Kategorien Vergleichstherapie und Studientyp galten dieselben Kriterien wie für die Suche nach RCT. Die Kategorie Vergleichstherapie wurde nicht eingeschränkt, in der Kategorie Studientyp wurde nach nicht vergleichenden klinischen Studien als höchster Evidenzstufe unter den nicht-randomisierten Designs gesucht.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere

Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

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

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 05. März 2026 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inclusive „in-process & other non-indexed citations“)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Für die Eingrenzung auf den Studientyp „Randomisierte, kontrollierte Studie“ wurde für MEDLINE der validierte Filter nach Lefebvre verwendet (Lefebvre 2024).

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Alle Suchvorgänge wurden nach den Kriterien „Population“, „Intervention“, „Comparison“, „Outcome“ und „Study Design“ (PICOS) durchgeführt. Zeitliche oder sprachliche Einschränkungen bei der Recherche erfolgten nicht.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2, 4.3.2.3.1.2 und Anhang 4-C dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 05. März 2026 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)
- Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu>)
- Clinical Data (Suchportal der EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden sowohl abgeschlossene als auch abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die Recherche für Clinical Data beschränkte sich entsprechend den Vorgaben auf die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche) identifiziert wurden. Die Dokumentation der Suchstrategie in dieser Datenbank war nicht erforderlich. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3, 4.3.2.3.1.3 und Anhang 4-D abgebildet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit Olipudase alfa erfolgte am 05. März 2026 entsprechend den Vorgaben auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Dabei wurde nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits anderweitig (über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) für den Wirkstoff Olipudase alfa identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in den Abschnitten 4.3.1.1.4 und 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der in der bibliografischen Literaturrecherche, in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien erfolgte

zunächst auf Titel-/Abstract- und abschließend auf Volltextebene bzw. auf Basis der Registereinträge anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4). Zwei Gutachter nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung, gegebenenfalls unter Einbeziehung einer 3. bewertenden Person, diskutiert.

Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die ausgeschlossenen Dokumente und Studien mit Ausschlussgrund befinden sich in Anhang 4-C und Anhang 4-D.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts der in Abschnitt 4.3.1.2 beschriebenen Studie ASCEND. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden bzw. endpunktspezifischen Aspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte zunächst die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene und im Anschluss daran die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in „Beleg“, „Hinweis“, „Anhaltspunkt“ oder „kein nachgewiesener Zusatznutzen“ gemäß den Angaben im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2025).

Bei der in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschriebenen klinischen Studie ASCEND-Peds handelt es sich nicht um eine RCT, sondern um eine einarmige Studie, sodass die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben des G-BA sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entfällt. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgte auf Basis der Studien ASCEND und ASCEND-Peds.

Die Charakteristika der Studie ASCEND wurden anhand der Items 2b–14b des CONSORT-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Studienziele und -design, Patientenpopulation, Interventionen und Zielkriterien sind in den Items 2b–6, Fallzahlbestimmung, Randomisierung, Verblindung und statistische Methoden in den Items 7-12 und Patientenfluss, inklusive Flow-Chart, ferner Informationen zu Aufnahme und Behandlungsdauer der Patienten sowie zum Studienende in den Items 13–14b abgebildet.

Die Charakteristika der Studie ASCEND-Peds wurden anhand der Items 1–22 des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Die Studienmethoden u. a. mit Beschreibung von Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien), Intervention, Zielen und Zielkriterien, Fallzahlbestimmung sowie statistischen Methoden sind in den Items 3–11, die Studienergebnisse mit Patientenfluss (Flow-Chart) in den Items 12–18 berichtet. Ergänzend wurde ein TREND-Statement für die

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Langzeitstudie LTS13632, in die alle Patienten nach Komplettierung der Studie ASCEND-Peds wechselten, mit Fokus auf die pädiatrischen Patienten und die Endpunkte prozentuale Veränderung des Milzvolumens und Nebenwirkungen erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Körpergröße

- Body-Mass-Index (BMI)
- Körpergröße (z-Score) (nur ASCEND-Peds)
- Abstammung
- Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit
- Herkunft
- Geografische Region

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Alter bei ASMD-Diagnose
- Zeit seit ASMD-Diagnose (nur ASCEND)
- ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten
- ASM-Aktivität im Trockenblut (nur ASCEND)
- Milzstatus
- Milzvolumen
- Prognostizierte DL_{CO}
- Lebervolumen
- SRS (nur ASCEND)
- *Chitotriosidase 1 (CHIT1)*-Genotyp
- *SMPD1*-Genotyp

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2025). Als patientenrelevant erachten G-BA und IQWiG übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2025c; IQWiG 2025). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient sich fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt.

Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-6 abgebildet. Eine ausführliche Beschreibung

der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität findet sich im anschließenden Fließtext.

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Olipudase alfa

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
ASCEND und ASCEND-Peds				
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens		■		
Prozentuale Veränderung der DL _{CO}		■		
Prozentuale Veränderung des Lebertolumens		■		
ASCEND				
SRS		■		
BFI, Item 3		■		
BPI-SF, Item 3		■		
FACIT-Dyspnea-SF		■		
PGIS		■		
PGIC		■		
EQ VAS		■		
SF-36v2			■	
ASCEND-Peds				
Körpergröße (z-Score)		■		
PedsQL-MFS		■		
PedsQL-PPQ		■		
PedsQL-GCS			■	
ASCEND und ASCEND-Peds				
Sicherheit • UE gesamt • SUE • Schwere UE • Therapieabbruch aufgrund von UE	■ ^a			■
a: Beurteilung anhand von UE mit Todesfolge BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); EQ VAS: European Quality of Life Visuelle Analogskala; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-GCS: PedsQL-Generic Core Scales; PedsQL-MFS: PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale; PedsQL-PPQ: PedsQL-Pediatric Pain Questionnaire; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey, Version 2; SRS: Splenomegaly Related Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.				

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben bzw. die Verlängerung des Überlebens stellt eine wesentliche Zielsetzung einer Arzneimitteltherapie dar und gilt grundsätzlich als patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2025; G-BA 2025c; IQWiG 2025).

Operationalisierung für die Studie ASCEND

Die Beurteilung der Mortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die vom Zeitpunkt der 1. Infusion der Studienmedikation bis zum letzten Studienbesuch oder 30–37 Tage nach der letzten Infusion, je nachdem welcher Zeitpunkt später lag, erfasst wurden.

Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten.

Operationalisierung für die Studie ASCEND-Peds

Die Beurteilung der Mortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erfasst wurden.

Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten.

Validität

Endpunkte aus der Kategorie Mortalität unterliegen keiner subjektiven Bewertung und sind demzufolge grundsätzlich als valide anzusehen.

Morbidität

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Patientenrelevanz

Die Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) gilt als wichtiger klinischer Parameter zur Beurteilung der Krankheitsschwere. Bei über 90 % der Patienten mit ASMD liegt eine Splenomegalie vor (Jones 2020; McGovern 2017). Diese pathologische Vergrößerung der Milz und die Akkumulation von Sphingomyelin schädigen das Gewebe und führen im Krankheitsverlauf zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion mit oft schwerwiegenden und teilweise lebensbedrohlichen Symptomen sowie einer deutlich verkürzten Lebenserwartung. Im Durchschnitt versterben Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B im Alter von 25 Jahren (Cassiman 2016). Die Krankheitsschwere steigt mit zunehmendem Grad der Splenomegalie an (Jones 2020; McGovern 2008). Eine signifikante Reduktion des Milzvolumens ist somit als Linderung der Erkrankung anzusehen und unmittelbar patientenrelevant.

In den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Olipudase alfa im Rahmen des Orphan-Drug-Verfahrens erachtete auch der G-BA „eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens im vorliegenden AWG [als] patientenrelevant aufgrund

der Gefahr einer Milzruptur und des Risikos einer Splenektomie mit den damit verbundenen Risiken des Auftretens von Postsplenektomie-Komplikationen (v.a. Immuninkompetenz bzw. schwere bakterielle Infekte)“ (G-BA 2023d). Diese Einschätzung wurde im Rahmen der G-BA-Beratung zur Vorbereitung des Volldossiers bestätigt (G-BA 2025a).

Operationalisierung für die Studie ASCEND

Das Milzvolumen wurde mittels Magnetresonanztomografie (MRT) des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit „Vielfaches des Normalwerts“ (Multiples of Normal, MN) umgerechnet (Sanofi 2019). Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline, in der PAP zu den Wochen 26 und 52 sowie in der ETP zu den Wochen 80, 104 und anschließend alle 24 oder 28 Wochen bis zum Studienende.

In Anlehnung an die Therapieziele bei Morbus Gaucher, eine dauerhafte Reduktion des Milzvolumens auf $\leq 2\text{--}8$ MN mit einer prozentualen Absenkung um 30–50 % im 1. Jahr sowie 50–60 % im 2.–5. Jahr zu erreichen (Pastores 2004), wurde eine Verringerung des Milzvolumens um mindestens 30 % als Responsekriterium definiert.

Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse zum einen als Verbesserung um ≥ 30 % zu Woche 52 berichtet (Responder-Analyse). OR, Relatives Risiko (RR) und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Zum anderen werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM) analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (Standard Deviation, SD) sowie Least Squares Mean (LS-M) mit Standardfehler (Standard Error, SE) und LS-M Difference (Diff) jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Analyse basierte auf den Daten der Intention to treat (ITT)-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. In der Studie ASCEND wurden die Wirksamkeitsendpunkte in der modifizierten ITT (mITT)-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Da alle Patienten im Rahmen der Studie behandelt wurden, entsprach die mITT-Population der ITT-Population. Für die Responder-Analyse wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert.

Zur Bestätigung des Langzeiteffekts werden ergänzend die Ergebnisse aus der EPT sowohl für diejenigen Patienten dargestellt, die bereits in der Doppelblindphase Olipudase alfa erhielten als auch für diejenigen Patienten, die zu Beginn der ETP von Placebo zu Olipudase alfa wechselten. Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline vor der 1. Infusion anhand eines Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA)-Modells analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD), LS-M (SE) und LS-M Diff jeweils mit 95 %-KI bestimmt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Operationalisierung für die Studie ASCEND-Peds

Das Milzvolumen wurde ebenfalls mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet.

Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. In Anlehnung an die Erwachsenenpopulation wurde auch für die pädiatrischen Patienten eine Verringerung des Milzvolumens um mindestens 30 % als Responsekriterium festgelegt.

Die Ergebnisse werden zum einen als Verbesserung um ≥ 30 % zu Woche 52 berichtet. Neben Anzahl und prozentualen Anteil der Patienten wird der Median mit Minimum und Maximum berechnet. Zum anderen werden die Ergebnisse als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. In der Studie ASCEND-Peds wurden die Wirksamkeitsparameter für die mITT-Population erhoben, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Da alle Patienten im Rahmen der Studie behandelt wurden, entsprach die mITT-Population der ITT-Population. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Zur Bestätigung des Langzeiteffekts werden ergänzend die Ergebnisse aus der Studie LTS13632, in die alle pädiatrischen Patienten aus der Studie ASCEND-Peds nach Studienende wechselten, als prozentuale Veränderung zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline vor der 1. Infusion in der Studie ASCEND-Peds anhand eines ANCOVA-Modells analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Validität

In der Studie ASCEND erfolgten Aufnahme, Bearbeitung, Kodierung und Auswertung der MRT des Milzvolumens in einem Zentrallabor durch 2 Personen und, bei Abweichungen der beiden Bewertungen um etwa 3 %, durch einen 3. Beurteiler. Das involvierte Personal war bezüglich der Patienten, des Studienarms und des Aufnahmezeitpunkts verblindet (Sanofi 2021a). In der Studie ASCEND-Peds wurden die MRT-Daten ebenfalls zentral von einer 3. unabhängigen Partei, die im Hinblick auf Patientennummer und Studienvisite verblindet war, erhoben und ausgewertet (Sanofi 2020a). Der Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens ist somit als valide anzusehen.

Prozentuale Veränderung der DL_{CO} in Prozent vom Sollwert (nachfolgend mit prozentuale Veränderung der DL_{CO} bezeichnet)*Patientenrelevanz*

Eine interstitielle Lungenerkrankung mit progredientem Verlauf ist ein wichtiges klinisches Merkmal bei ASMD (McGovern 2013; Minai 2000; Wasserstein 2019). Zur Beurteilung der Lungenbeteiligung wird die Messung der DL_{CO} als Parameter mit hoher Sensitivität empfohlen (Wasserstein 2019; Zamora-Legoff 2017). Eine reduzierte DL_{CO} gilt als unabhängiger Indikator für ASMD-assoziierte Mortalität (Panopoulos 2018; Traila 2018). Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf bei ASMD zeigen, dass sich die DL_{CO} im Laufe der Zeit verschlechtert und eine schlechtere DL_{CO} mit Kurzatmigkeit, einer Verringerung der 6-Minuten-Gehstrecke und einem erhöhten Risiko für respiratorische Ereignisse einhergeht (Hollak 2012; Jones 2020; McGovern 2008). Die erhöhte Morbidität durch die beeinträchtigte Lungenfunktion macht sich im Laufe der Erkrankung z. B. durch Atemnot bemerkbar. Zudem geht die reduzierte DL_{CO} mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Symptome, wie z. B. Bronchospasmen, Bronchitis, Pneumonie, Pneumothorax oder Lungeninfektionen einher. Oftmals sind bereits in der Kindheit alltägliche körperliche Betätigungen aufgrund der eingeschränkten Lungenfunktion mit enormen Anstrengungen verbunden, z. B. die Fahrt mit dem Rad zur Schule oder der Sportunterricht. Im Laufe des Lebens kann die progressive Lungenerkrankung dazu führen, dass erwachsene Patienten auf unterstützende Sauerstoffgabe angewiesen sind (Pokrzywinski 2021). Eine signifikante Verbesserung der DL_{CO} ist als Linderung der Erkrankungssymptomatik zu deuten und ist daher patientenrelevant.

Operationalisierung für die Studie ASCEND

Bei der DL_{CO} handelt es sich um einen Lungenfunktionstest (Pulmonary Function Test, PFT), der die Rate der Kohlenmonoxid-Diffusion durch die Alveolar-Kapillar-Membran erfasst. Die Messungen erfolgten zu Baseline, in der PAP zu den Wochen 26 und 52 sowie in der ETP zu den Wochen 80, 104 und anschließend alle 24 oder 28 Wochen bis zum Studienende.

Gemäß der französischen Leitlinie zu Diagnose und Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) ist eine Reduktion der absoluten oder relativen DL_{CO} um > 15 % in 6 Monaten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (Cottin 2023). Die Konsensus-Leitlinie der Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT)-Arbeitsgruppe für Bindegewebserkrankungen-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen (Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Diseases, CTD-ILD) weist darauf hin, dass eine relative Veränderung der DL_{CO} von $\geq 15\%$ eine klinisch bedeutsame Veränderung darstellt (Khanna). Aus diesem Grund wurde für die Studie ASCEND ein Anstieg der DL_{CO} um mindestens 15 % als Responsekriterium definiert.

Die Ergebnisse werden als Verbesserung um $\geq 15\%$ zu Woche 52 gegenüber Baseline berichtet (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert.

Operationalisierung für die Studie ASCEND-Peds

Die Tests zur Messung der DL_{CO} erfolgten ausschließlich bei Kindern im Alter ≥ 5 Jahren, und zwar zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Validität

In der Studie ASCEND wurden die PFT, insbesondere die Kalibrierung der vom Zentrallabor zur Verfügung gestellten Messgeräte und Anweisungen zur Durchführung, nach den Leitlinien der American Thoracic Society standardisiert (ATS 1991). Messung, Bearbeitung, Kodierung und Auswertung der PFT erfolgten zentral durch einen unabhängigen Beurteiler (Sanofi 2021a). In der Studie ASCEND-Peds erfolgten die PFT ebenfalls auf Leitlinien-Basis (Graham 2017). Ein qualifizierter Arzt bewertete die Tests. Der Endpunkt prozentuale Änderung der DL_{CO} ist somit als valide anzusehen.

Prozentuale Änderung des Lebervolumens

Patientenrelevanz

Die Leber zählt zu den am häufigsten betroffenen Organen bei ASMD (Wasserstein 2019). Aufgrund der Akkumulation von Sphingomyelin liegt bei über 80 % der Patienten eine Hepatomegalie vor. Für diese Patienten besteht ein erhöhtes Risiko weitere Lebererkrankungen zu entwickeln, die im fortgeschrittenen Stadium zu Varizenblutungen und Leberkrebs und in der Folge zu Leberversagen führen können (Cassiman 2016). Leberversagen stellt eine Haupttodesursache bei Patienten mit ASMD dar (Cassiman 2016; McGovern 2013). Da sich die Schwere der Erkrankung ASMD auch im Grad der pathologischen Vergrößerung der Leber widerspiegelt, bedeutet eine signifikante Reduktion des Lebervolumens eine Linderung der Erkrankungsschwere. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist somit gegeben.

Operationalisierung für die Studie ASCEND

Das Lebervolumen wurde mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet (Sanofi 2019). Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline, in der PAP zu den Wochen 26 und 52 sowie in der ETP zu den Wochen 80, 104 und anschließend alle 24 oder 28 Wochen bis zum Studienende.

Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M

(SE) und LS-M Diff jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Operationalisierung für die Studie ASCEND-Peds

Das Lebertvolumen wurde ebenfalls mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet.

Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Validität

In der Studie ASCEND erfolgten Aufnahme, Bearbeitung, Kodierung und Auswertung der MRT des Lebertvolumens in einem Zentrallabor durch 2 Personen und, bei Abweichungen der beiden Bewertungen von etwa 3 %, durch einen 3. Beurteiler. Das involvierte Personal war bezüglich der Patienten, des Studienarms und des Aufnahmezeitpunkts verblindet (Sanofi 2021a). In der Studie ASCEND-Peds wurden die MRT-Daten ebenfalls zentral von einer 3. unabhängigen Partei, die im Hinblick auf Patientennummer und Studienvisite verblindet war, erhoben und ausgewertet (Sanofi 2020a). Der Endpunkt prozentuale Änderung des Lebertvolumens ist somit als valide anzusehen.

Splenomegaly Related Score (SRS)

Patientenrelevanz

Der SRS erfasst die Belastung des Patienten durch Symptome der Splenomegalie. Eine Reduktion der Symptomlast bedeutet eine Verbesserung des Gesundheitszustands und ist gemäß AM-NutzenV und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) unmittelbar patientenrelevant (BMJ 2025; G-BA 2025c). In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa erachtete der G-BA die einzelnen Symptome des Endpunkts SRS gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Zur Beurteilung der Symptomlast bei der Splenomegalie werden die folgenden 5 Symptome abgefragt:

- Abdominaler Schmerz
- Abdominales Unwohlsein

- Frühes Sättigungsgefühl
- Erscheinungsbild des Abdomens
- Schwierigkeiten beim Vornüberbeugen

Der Patient bewertet die Ausprägung seiner Symptome in den letzten 24 Stunden auf einer numerischen Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 (denkbar schlimmste Symptome). Die Erhebung des Fragebogens erfolgte an 7 konsekutiven Abenden vor der 1. Infusion der Studienmedikation zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende anhand eines elektronischen Tagebuchs. Der SRS-Score errechnet sich als MW der mindestens 4-7-tägigen Bewertungen.

Die Ergebnisse werden als Verbesserung des SRS-Scores um ≥ 18 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline berichtet (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Der SRS wurde aus dem für Myelofibrose entwickelten und validierten patientenberichteten Fragebogen Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) abgeleitet. In den Nutzenbewertungsverfahren zu Ruxolitinib und Fedratinib, AWG Myelofibrose, berücksichtigte der G-BA den MFSAF als valides Messinstrument der Symptomlast (G-BA 2014, 2021). Erhebung und Auswertung der Symptome anhand des SRS erfolgten in vergleichbarer Weise wie beim MFSAF. Eine explizite Validierung des SRS zur Beurteilung der Symptomlast bei ASMD erfolgte nicht.

Schweregrad der Fatigue gemäß Brief Fatigue Inventory (BFI), Item 3

Patientenrelevanz

Fatigue zählt zu den häufigsten und am stärksten belastenden Symptomen bei schweren Erkrankungen (Butt 2013; Montan 2018) und wird auch von Patienten mit ASMD regelmäßig berichtet (McGovern 2017; Pokrzywinski 2021). Die Bewertung der Symptomlast durch den Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa erachtete der G-BA den Endpunkt BFI gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Der BFI wurde als generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der Intensität der Fatigue und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Fatigue angewandt. Der Fragebogen beinhaltet 9 Items, die auf einer Skala von 0 (keine Fatigue bzw. keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Fatigue bzw. vollständige Beeinträchtigung) bewertet werden.

Die Intensität der Fatigue wird anhand der folgenden 3 Items erfasst:

- Aktuelle Fatigue
- Durchschnittliche Fatigue in den letzten 24 Stunden
- Stärkste Fatigue in den letzten 24 Stunden

Mit den übrigen 6 Items beurteilt der Patient die Beeinträchtigung verschiedener Aspekte des täglichen Lebens durch die Fatigue in den vergangenen 24 Stunden:

- Allgemeine Aktivität
- Stimmung
- Gehvermögen
- Normale Arbeit
- Beziehung zu anderen Menschen
- Lebensfreude

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Item 3 (stärkste vorstellbare Fatigue in den letzten 24 Stunden) wurde zusätzlich an 7 konsekutiven Abenden vor der 1. Infusion der Studienmedikation zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende anhand eines elektronischen Tagebuchs erfasst. Der Score des BFI, Item 3, errechnet sich als MW der mindestens 4–7-tägigen Bewertungen.

Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für Item 3 berichtet, und zwar als Verbesserung um $\geq 1,7$ Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Der BFI-Fragebogen wurde seit seiner Entwicklung aus dem englischen Original (Mendoza 1999) in zahlreiche andere Sprachen übersetzt und validiert, darunter auch ins Deutsche unter Verwendung der Methode der Rückübersetzung (Radbruch 2003). In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa schätzte der G-BA den Endpunkt BFI im vorliegenden AWG als valide ein (G-BA 2023b).

Schweregrad der Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), Item 3

Patientenrelevanz

Schmerzen zählen zu den häufigsten krankheitsbedingten Symptomen, die bei den Patienten zu eingeschränkter Funktionsfähigkeit und reduzierter Lebensqualität führen (Hadi 2019; Pandelani 2023; Pereira 2021), auch Patienten mit ASMD leiden darunter (McGovern 2017; Pokrzywinski 2021). Die Bewertung der Schmerzbelastung durch den Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa erachtete der G-BA den Endpunkt BPI-SF gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Der BPI-SF wurde als generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den Schmerz angewandt. Neben Fragen zu Wahrnehmung der Schmerzursache und Schmerzlinderung beinhaltet der Fragebogen 11 Items, die auf einer Skala von 0 (kein Schmerz bzw. keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen bzw. vollständige Beeinträchtigung) bewertet werden.

Die Schmerzintensität wird anhand der folgenden 4 Items erfasst:

- Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden
- Geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden
- Durchschnittliche Schmerzen in den letzten 24 Stunden
- Aktuelle Schmerzen

Mit den übrigen 7 Items beurteilt der Patient die Beeinträchtigung verschiedener Aspekte des täglichen Lebens durch den Schmerz in den vergangenen 24 Stunden:

- Allgemeine Aktivität
- Stimmung
- Gehvermögen
- Normale Arbeit
- Beziehung zu anderen Menschen
- Schlaf
- Lebensfreude

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Item 3 (stärkste vorstellbare Schmerzen bzw. vollständige Beeinträchtigung in den letzten 24 Stunden, gemäß der MD-Anderson-Nummerierung) wurde zusätzlich an

7 konsekutiven Abenden vor der 1. Infusion der Studienmedikation zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende anhand eines elektronischen Tagebuchs erfasst. Der Score des BPI-SF, Item 3, errechnet sich als MW der mindestens 4–7-tägigen Bewertungen.

Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für Item 3 berichtet, und zwar als Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Der BPI-SF-Fragebogen wurde seit seiner Entwicklung aus dem englischen Original (Cleeland 1994) in zahlreiche andere Sprachen übersetzt und validiert, darunter auch ins Deutsche unter Verwendung der Methode der Rückübersetzung (Radbruch 1999). In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa schätzte der G-BA den Endpunkt BPI-SF im vorliegenden AWG als valide ein (G-BA 2023b).

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form (FACIT-Dyspnea-SF)

Patientenrelevanz

Dyspnoe stellt ein häufig auftretendes Symptom bei Patienten mit ASMD dar, bei denen insbesondere im progredienten Stadium interstitielle Lungen- und Atemwegserkrankungen auftreten (McGovern 2017; Pokrzywinski 2021). Eine Symptomverbesserung ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa erachtete der G-BA den Endpunkt FACIT-Dyspnea-SF gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Der FACIT-Dyspnea-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen, der aus 10 symptombezogenen Fragen zur Erfassung der Atemnot in den vergangenen 7 Tagen besteht. Jede dieser symptombezogenen Fragen verfügt über eine zugehörige Frage zur funktionellen Beeinträchtigung. Im Rahmen dieses Dossiers werden ausschließlich die symptombezogenen Fragen (Domäne „Symptomschwere“) berichtet, da gemäß Studienprotokoll nur diese Domäne als patientenberichteter Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert war. Jede Frage wird auf einer 4-stufigen Skala bewertet, wobei höhere Werte eine stärkere Atemnot anzeigen (0 = keine

Atemnot, 1 = leichte Atemnot, 2 = mäßige Atemnot, 3 = starke Atemnot). Falls eine Aktivität aufgrund von Atemnot nicht versucht wurde, wird ihr ebenfalls ein Wert von 3 zugeordnet. Wenn eine Aktivität aus anderen Gründen nicht durchgeführt wurde, wird die entsprechende Antwort als fehlend gewertet und nicht in die Berechnung einbezogen. Liegen für alle 10 Fragen numerische Antworten vor, wird ein Rohwert als Summe dieser Werte berechnet. Wenn 50 % oder weniger der Fragen beantwortet wurden, wird kein Rohwert berechnet und der Wert als fehlend geführt. Bei einer Beantwortung von 51–99 % der Fragen wird der Rohwert proratisiert, indem die Summe der vorhandenen Antworten mit 10 multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert wird. Der Rohwert wird anschließend mithilfe einer Konversionstabelle in einen Skalenwert überführt. Für die Domäne „Symptomschwere“ reicht dieser Skalenwert von 27,7–75,9 (Sanofi 2019).

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte anhand eines elektronischen Tagebuchs vor der Infusion der Studienmedikation zu Baseline sowie anschließend vierteljährlich bis zum Studienende. Die Auswertung erfolgte anhand einer post-hoc definierten Responder-Analyse, wobei eine Verbesserung des Skalenwerts um ≥ 7 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline als Response gewertet wurde. OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Der FACIT-Dyspnea ist sowohl in der Lang- als auch in der Kurzversion ein validiertes Instrument zur Erfassung des patientenbeurteilten Gesundheitszustands (Hinchcliff 2015; Yount 2011). Er wurde aus dem englischen Original (Choi 2011) in zahlreiche andere Sprachen übersetzt, darunter auch ins Deutsche (FACIT 2025). In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa schätzte der G-BA den Endpunkt FACIT-Dyspnea-SF im vorliegenden AWG als valide ein (G-BA 2023b).

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)

Patientenrelevanz

Der PGIS bildet wesentliche Kriterien der Erkrankung ASMD im Hinblick auf die Beurteilung der Krankheitsschwere durch den Patienten ab und ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa erachtete der G-BA den Endpunkt PGIS gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Der PGIS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die Schwere der Krankheitssymptome in den vergangenen 7 Tagen anhand der Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ über eine 5-stufige Likert-Skala mit 0 = keine Symptome, 1 = leichte Symptome, 2 = moderate Symptome, 3 = schwere Symptome und 4 = sehr schwere Symptome erfasst. Ein Wert von 3 wird als mittlerer Schweregrad eingeordnet. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende.

Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für die 4 Symptome als Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für die 4 Symptome als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Die PGI-Skalen wurden als Adaptation der 1976 publizierten Clinical Global Impression (CGI) Scale (Guy 1976) entwickelt und im Laufe der Jahre im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt sowie u. a. im Hinblick auf Art und Anzahl der Antwortmöglichkeiten modifiziert. Der PGIS wurde aus dem englischen Original in zahlreiche andere Sprachen übersetzt und validiert, darunter auch ins Deutsche (Mapi 2025). In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa schätzte der G-BA den Endpunkt PGIS im vorliegenden AWG als valide ein (G-BA 2023b).

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Patientenrelevanz

Der PGIC bildet wesentliche Kriterien der Erkrankung ASMD im Hinblick auf die patientenbeurteilte Einschätzung des therapeutischen Effekts ab und ist somit von unmittelbarer Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa erachtete der G-BA den Endpunkt PGIC gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Der PGIC ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die Veränderung des Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung anhand der Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“, „Atemnot“ und „Fähigkeit, tägliche Aktivitäten

auszuführen“ über eine 7-stufige Likert-Skala von 1–7 erfasst, die auf die folgenden Werte konvertiert wurden:

- 1 Sehr große Verbesserung = 3
- 2 Große Verbesserung = 2
- 3 Geringe Verbesserung = 1
- 4 Keine Änderung = 0
- 5 Geringe Verschlechterung = -1
- 6 Große Verschlechterung = -2
- 7 Sehr große Verschlechterung = -3

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Woche 14 und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für die 5 Symptome als Verbesserung um 1, 2 oder 3 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für die 5 Symptome als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Die PGI-Skalen wurden als Adaptation der CGI-Scale (Guy 1976) entwickelt und im Laufe der Jahre im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt sowie u. a. im Hinblick auf Art und Anzahl der Antwortmöglichkeiten modifiziert. Der PGIC stellt ein häufig eingesetztes, validiertes Messinstrument zur Erfassung des patientenbeurteilten Gesundheitsstatus dar (Arnold 2011). Er wurde aus dem englischen Original in zahlreiche andere Sprachen übersetzt und validiert, darunter auch ins Deutsche (Mapi 2025). Der PGIC wurde in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptiert (G-BA 2023c, 2025b, 2026).

European Quality Visuelle Analogskala (EQ VAS)

Patientenrelevanz

Die EQ VAS dient als quantitatives Maß zur Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustands eines Patienten und ist somit unmittelbar patientenrelevant. In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa erachtete der G-BA den Endpunkt EQ VAS gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ebenfalls als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Die EQ VAS ist neben dem EQ-5D-5L-Fragebogen Teil des generischen EQ-5D-Instruments zur Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten (EuroQol 2025). Anhand der EQ VAS ordnet der Patient seiner aktuellen Gesundheit auf einer vertikalen Analogskala einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechteste Gesundheit) und 100 (denkbar beste Gesundheit) zu.

Die Komplettierung der EQ VAS erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse als Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Die EQ VAS ist ein PRO-Instrument mit einer weit verbreiteten Verwendung in klinischen und epidemiologischen Studien (Feng 2014). Sie wurde für zahlreiche Erkrankungen validiert (Janssen 2013). Die Validität der EQ VAS ist vom G-BA anerkannt, so auch in der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa (G-BA 2023b).

Körpergröße (z-Score)

Patientenrelevanz

In der Nutzenbewertung von Olipudase alfa im vorliegenden AWG erachtete der G-BA den Endpunkt Körpergröße (z-Score) entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Die Körpergröße wurde für Patienten im Alter von > 2 Jahren im Stehen und für Patienten im Alter von ≤ 2 Jahren im Liegen gemessen. Es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores kategorisch von ≤ -4 – > -1 berechnet und für die einzelnen Erhebungszeitpunkte aufsummiert.

Die Messungen erfolgten zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis Woche 52. Die Ergebnisse werden als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) und LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Validität

In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa bewertete der G-BA den Endpunkt Körpergröße (z-Score) im vorliegenden AWG als valide (G-BA 2023b).

Pediatric Quality of Life Inventory-Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL-MFS)

Patientenrelevanz

In der Nutzenbewertung von Olipudase alfa im vorliegenden AWG erachtete der G-BA den Endpunkt PedsQL-MFS entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b). Dabei berücksichtigte er für die Altersgruppe ab 5 Jahren die Ergebnisse der Patientenversion und ausschließlich für die Altersgruppe 2–4 Jahre die der Elternversion, da eine Selbstbewertung einer Fremdbewertung vorzuziehen sei (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Die PedsQL-MFS wurde als generisches symptomspezifisches Modul des PedsQL zur Beurteilung der Fatigue durch die pädiatrischen Patienten und/oder ihre Eltern angewandt. Die Auswertung erfolgt für folgende Alterskategorien:

- 2–4 Jahre (nur in der Elternversion)
- 5–7 Jahre
- 8–12 Jahre
- 13–18 Jahre

Die Skala besteht aus 18 Fragen zu 3 unterschiedlichen Ausprägungen der Fatigue, die einzeln und als Gesamtscore analysiert werden. In der Kinderversion für die Altersgruppe 5–7 Jahre werden die Fragen über eine 3-stufige Likert-Skala mit 0 = überhaupt kein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 4 = ein großes Problem beantwortet. Für die übrigen Altersgruppen und die Elternversion steht eine 5-stufige Likert-Skala mit 0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = häufig ein Problem, 4 = fast immer ein Problem zur Verfügung. Die Antworten werden von der Likert-Skala in eine Skala von 0–100, mit 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0, transformiert, sodass höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Sofern mindestens 50 % der Einzelitems beantwortet wurden, wurde der Gesamtscore als Quotient aus der Summe der vorhandenen Item-Scores und der Anzahl der beantworteten Items berechnet. Bei mehr als 50 % fehlender Antworten wurde kein Gesamtscore berechnet.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die patienten- und elternberichteten Ergebnisse werden als Veränderung des Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Validität

In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa bewertete der G-BA den Endpunkt PedsQL-MFS im vorliegenden AWG als valide (G-BA 2023b).

Pediatric Quality of Life Inventory-Pediatric Pain Questionnaire (PedsQL-PPQ)

Patientenrelevanz

In der Nutzenbewertung von Olipudase alfa im vorliegenden AWG erachtete der G-BA den Endpunkt PedsQL-PPQ entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b). Dabei berücksichtigte er ausschließlich die Ergebnisse der Patientenversion, da eine Selbstbewertung einer Fremdbewertung vorzuziehen sei (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Der PedsQL-PPQ wurde als generisches symptomspezifisches Modul des PedsQL zur Schmerzbeurteilung durch die pädiatrischen Patienten und/oder ihre Eltern angewandt. Die Auswertung erfolgt für folgende Alterskategorien:

- 5–7 Jahre
- 8–12 Jahre
- 13–18 Jahre

Der Fragebogen besteht aus 3 Items zu unterschiedlichen Ausprägungen der Schmerzen. Mit den ersten beiden Items werden der Grad der aktuellen Schmerzen und der Grad der schlimmsten Schmerzen anhand einer VAS mit Werten von 0 (kein Schmerz) bis 100 (starke Schmerzen) beurteilt. Das 3. Item, Lokalisation der Schmerzen, wird nicht gewertet.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die patienten- und elternberichteten Ergebnisse werden für beide Items als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Validität

In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa sah der G-BA den Endpunkt PedsQL-PPQ im vorliegenden AWG als geeignet an, die Schmerzintensität zu erfassen (G-BA 2023b).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short-Form-36 Health Survey, Version 2 (SF-36v2)

Patientenrelevanz

Der SF-36-Fragebogen stellt ein Messinstrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten dar. PRO zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre Änderungen durch eine Arzneimittelintervention spiegeln das subjektive Befinden des Patienten unmittelbar wider und sind somit unmittelbar patientenrelevant (BMJ 2025; G-BA 2025c). In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa bestätigte der G-BA gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV die Patientenrelevanz des SF-36 zur Beurteilung der Lebensqualität (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Der SF-36v2 wurde als generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten angewandt. Der Fragebogen beinhaltet 8 Subskalen, die zur Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score, PCS) und zur Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Score, MCS) zusammengefasst werden.

Die PCS wird aus den folgenden Subskalen gebildet:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Die MCS wird aus den folgenden Subskalen gebildet:

- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden

Pro Subskala ergeben 2–10 Fragen insgesamt 36 Fragen, von denen eine Frage zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung im Vergleich zu vor einem Jahr in der Auswertung unberücksichtigt bleibt. Die Fragen werden mit „ja/nein“ oder anhand einer 3–6-stufigen Likert-Skala beantwortet und die erhaltenen Werte für jede Subskala auf einen Rohwert zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität) transformiert. Die Rohwerte werden in T-Werte umgerechnet, die die Rohwerte in einen standardisierten Wert mit einem MW von 50 und einer Standardabweichung von 10 normiert. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Ware 1992; Ware 2000).

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Im Rahmen dieses Dokuments werden die Ergebnisse ausschließlich für die PCS und MCS berichtet, und zwar als Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline

(Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für beide Summenscores als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet.

Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung erfolgte keine Imputation fehlender Werte.

Validität

Der SF-36 ist ein weltweit eingesetztes generisches PRO-Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ware 1992; Ware 2000). Er wurde in mehr als 100 Sprachen übersetzt (Methode der Rückübersetzung) und validiert, darunter auch ins Deutsche (Bullinger 1995). Die Version 2 des SF-36 ist ebenfalls in über 100 Übersetzungen verfügbar; die deutsche Version 2 wurde erstmals im Jahr 2002 eingesetzt (Ellert 2013; Morfeld 2008). In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa bewertete der G-BA den Endpunkt SF-36 im vorliegenden AWG ebenfalls als valides Erhebungsinstrument (G-BA 2023b).

Pediatric Quality of Life Inventory-Generic Core Scales (PedsQL-GCS)

Patientenrelevanz

PRO zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre Änderungen durch eine Arzneimittelintervention spiegeln das subjektive Befinden des Patienten unmittelbar wider und sind somit unmittelbar patientenrelevant (BMJ 2025; G-BA 2025c). In der Nutzenbewertung von Olipudase alfa im vorliegenden AWG erachtete der G-BA den Endpunkt PedsQL-GCS entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant (G-BA 2023b). Dabei berücksichtigte er für die Altersgruppe ab 5 Jahren die Ergebnisse der Patientenversion und ausschließlich für die Altersgruppe 2–4 Jahre die der Elternversion, da eine Selbstbewertung einer Fremdbewertung vorzuziehen sei (G-BA 2023b).

Operationalisierung

Die PedsQL-GCS wurden als generischer Fragebogen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die pädiatrischen Patienten und/oder ihre Eltern angewandt. Die Auswertung erfolgt für folgende Alterskategorien:

- 2–4 Jahre (nur in der Elternversion)
- 5–7 Jahre
- 8–12 Jahre
- 13–18 Jahre

Für die Altersgruppen 5–18 Jahre besteht der Fragebogen sowohl in der Kinder- als auch in der Elternversion aus 23 Fragen zu den folgenden 4 Kategorien, die einzeln und als Gesamtscore analysiert werden:

- Physische Gesundheit (8 Fragen)
- Emotionale Funktionsfähigkeit (5 Fragen)
- Soziale Funktionsfähigkeit (5 Fragen)
- Schulische Funktionsfähigkeit (5 Fragen)

Für die Altersgruppe 2–4 Jahre steht eine Elternversion des Fragebogens zu den vorstehenden 4 Kategorien zur Verfügung. Die Anzahl der Fragen unterscheidet sich ausschließlich für die Kategorie schulische Funktionsfähigkeit (3 Fragen), sodass der Fragebogen insgesamt 21 Fragen beinhaltet.

Die Fragen werden über eine 5-stufige Likert-Skala von 0 = nie ein Problem bis 4 = fast immer ein Problem beantwortet. Die Antworten werden von der 5-stufigen Likert-Skala in eine Skala von 0–100, mit 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0, transformiert, sodass höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Sofern mindestens 50 % der Einzelitems beantwortet wurden, wurde der Gesamtscore als Quotient aus der Summe der vorhandenen Item-Scores und der Anzahl der beantworteten Items berechnet. Bei mehr als 50 % fehlender Antworten wurde kein Gesamtscore berechnet.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die Ergebnisse werden als Veränderung des Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.

Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Validität

In der Nutzenbewertung zu Olipudase alfa bewertete der G-BA den Endpunkt PedsQL-GCS im vorliegenden AWG als valide (G-BA 2023b).

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

Patientenrelevanz

UE als Maß für die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand des Patienten auswirken (BMJ 2025; G-BA 2025c; IQWiG 2025).

Operationalisierung für die Studie ASCEND

Es wurden alle UE erfasst, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum letzten Studienbesuch oder 30–37 Tage nach der letzten Infusion, je nachdem welcher

Zeitpunkt später lag, auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte anhand der MedDRA-Version 23.1 hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT (ICH 2020).

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt
- Schwere UE
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Die in der PAP aufgetretenen UE werden deskriptiv und analytisch dargestellt. OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden UE gesamt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, sowie alle schweren UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach SOC und PT berichtet.

Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten.

Zur Bestätigung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Olipudase alfa + BSC werden ergänzend die Ergebnisse der während PAP und ETP aufgetretenen UE, schweren UE, SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten) dargestellt.

Operationalisierung für die Studie ASCEND-Peds

Es wurden alle vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum letzten Studienbesuch aufgetretenen UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte anhand der MedDRA-Version 22.0 hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT (ICH 2019).

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt
- Schwere UE
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Die Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte werden aufgrund des nicht kontrollierten Designs der Studie deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil) dargestellt. Berichtet werden ausschließlich behandlungsbedingt aufgetretene UE. Darüber hinaus werden UE, schwere UE und SUE, die bei mindestens 2 Patienten und zusätzlich mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in einer Altersgruppe aufgetreten sind, deskriptiv nach SOC und PT dargestellt.

Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten.

Zur Bestätigung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit werden die Ergebnisse der während der Behandlung in der Studie LTS13632, in die alle pädiatrischen Patienten aus der Studie ASCEND-Peds nach Studienende wechselten, aufgetretenen UE, schweren UE, SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten) dargestellt.

Validität

Zur Bewertung und Überwachung der Patientensicherheit standen für beide Studien unabhängige Datenüberwachungskomitees (Data Monitoring Committee, DMC) zur Verfügung (Genzyme 2014; Sanofi 2021c). Da eine subjektive Beurteilung der UE durch die Prüfarzte somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus anhand internationaler Standards wie MedDRA erfolgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen sichergestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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

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

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird für beide Studien verzichtet, da die resultierenden Subgruppen für keines der vom G-BA vorgesehenen Merkmale (Geschlecht, Krankheitsschwere – in Form einer Milzvergrößerung zu Baseline – und Zentrums- und Ländereffekte) jeweils mindestens 10 Patienten umfassten (Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15). Eine Alterskategorisierung ist im Zusammenhang mit ASMD nicht zielführend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Begründung für die Auswahl.

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

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
ASCEND	ja	ja	abgeschlossen	bis zu 5 Jahre PAP: 52 Wochen ETP: bis zu 4 Jahre	Olipudase alfa Placebo + BSC Olipudase alfa + BSC
BSC: Best Supportive Care; ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).					

Geben Sie an, welchen Stand die Information Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 05. März 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten

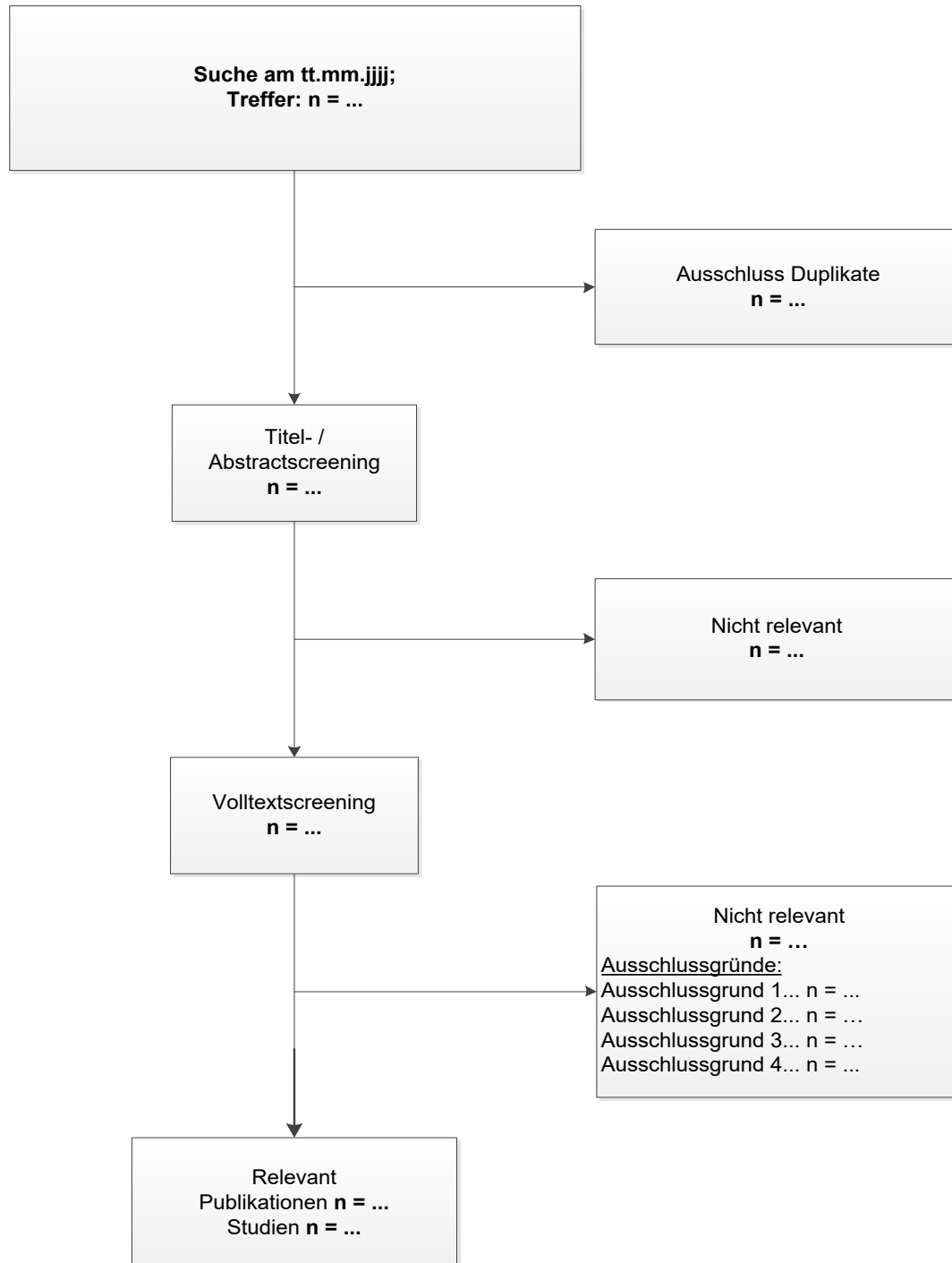
Treffer an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.



Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 05. März 2026 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche und das Screening erfolgten nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Olipudase alfa für einen direkten Vergleich gegen die zVT BSC (Tabelle 4-1). Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Olipudase alfa im AWG ergab 23 Treffer, darunter 2 Duplikate. Von den verbliebenen 21 Treffern wurden 19 nach Titel-/Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Somit konnten 2 relevante Publikationen

identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Primärpublikationen der Zulassungsstudie ASCEND (Wasserstein 2022a; Wasserstein 2023). Das Flussdiagramm des Selektionsprozesses für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich gegen die zVT ist in Abbildung 4-2 angeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

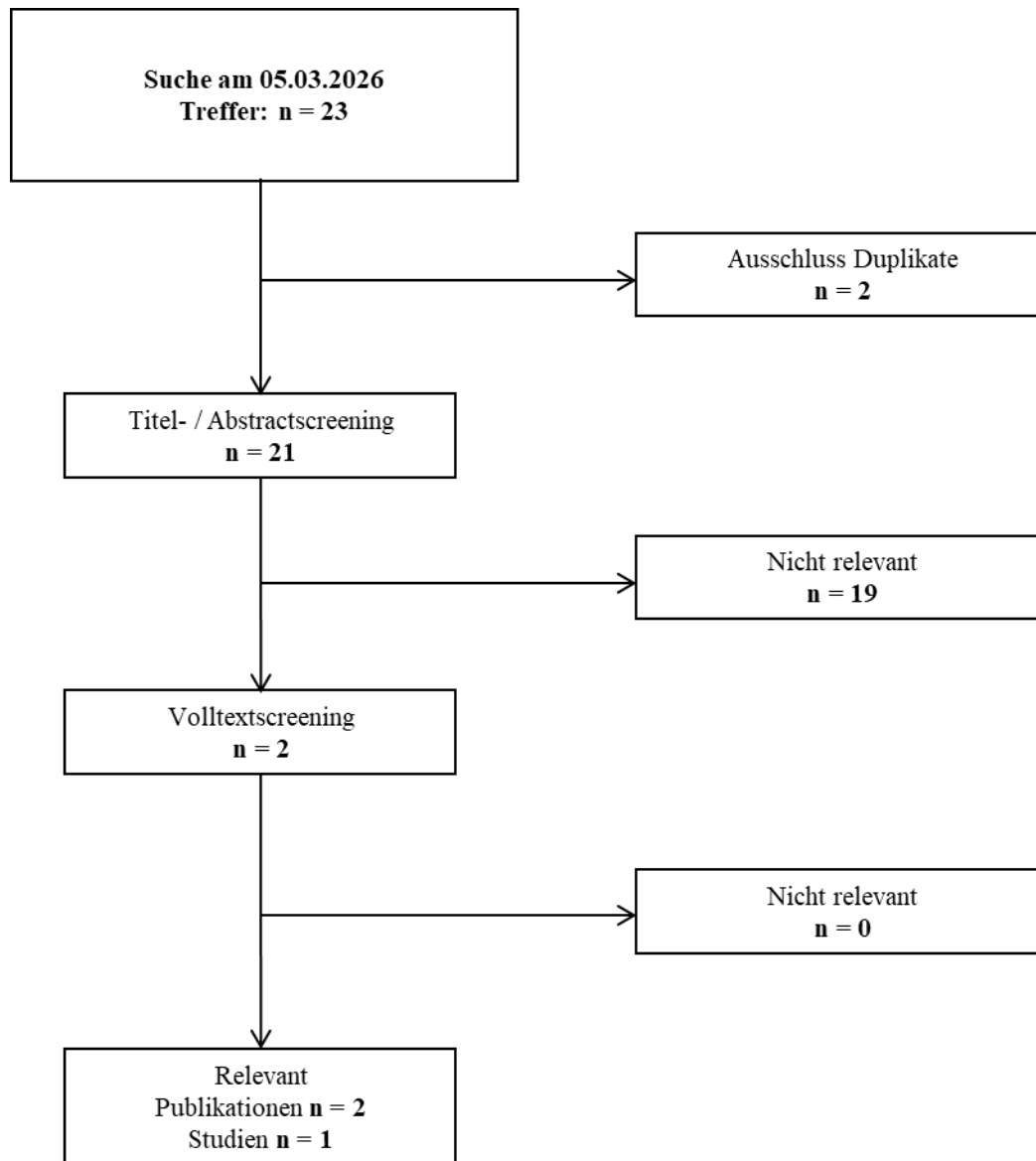


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ASCEND NCT02004691 2015-000371-26	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2024b) EU-CTR (EU-CTR 0000c)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trail; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 05. März 2026.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
ASCEND	Dossier - Vorgangsnummer 2022-10-01-D-869: Nutzenbewertung G-BA (G-BA 2023b) Beschluss (G-BA 2023a) Tragende Gründe zum Beschluss (G-BA 2023d)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-10 entsprechen dem Stand vom 05. März 2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
ASCEND	ja	ja	nein	ja (Sanofi 2021a, 2024b)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2024b) EU-CTR (EU-CTR 0000c)	ja (Wasserstein 2022a; Wasserstein 2023)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Zitat der Studienregistereinträge d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ASCEND	PAP Randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Dosiseskalation, parallel, Phase II/III ETP ^b Crossover ^c , doppelblind/offen ^d , Dosiseskalation ^d , parallel, Phase II/III	Erwachsene Patienten mit ASMD Typ B ^a	PAP Olipudase alfa (N = 18) Placebo (N = 18) ETP ^b Olipudase alfa/ Olipudase alfa (N = 18) Placebo/Olipudase alfa (N = 17)	PAP <u>Screening-Phase:</u> Bis zu 60 Tage <u>Behandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Datenbankschluss:</u> 15. März 2021 ETP ^b <u>Langzeitbehandlung:</u> bis zu 4 Jahre <u>Studienende:</u> 19. Oktober 2023	24 Zentren in 17 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Spanien, Türkei, Tunesien, UK, USA 12/2015–10/2023	<u>Primäre Endpunkte:</u> Milzvolumen, DL _{CO} <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lebervolumen, BFI, BPI-SF, FACIT- Dyspnea-SF, SRS <u>Explorative Endpunkte:</u> PGIS, PGIC, EQ VAS, SF-36v2 <u>Sicherheitsendpunkte:</u> UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Therapie- abbruch führten
a: 9 Patienten (6 im Olipudase alfa-Arm und 3 im Placebo-Arm) wiesen post-hoc ermittelt zu Studienbeginn Charakteristika der chronisch-neuroviszeralen Form und somit eine ASMD Typ A/B auf. b: Ausschließlich ergänzend für den primären Endpunkt, prozentuale Veränderung des Milzvolumens, und die Sicherheitsendpunkte herangezogen c: Die Patienten aus dem Placebo-Arm erhielten in der ETP ebenfalls Olipudase alfa. d: Aufrechterhaltung der Verblindung, bis alle Patienten aus dem Placebo-Arm die Dosiseskalation von Olipudase alfa durchlaufen hatten ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); EQ VAS: European Quality of Life Visuelle Analogskala; ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey, Version 2; SRS: Splenomegaly Related Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).						

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

Studie	Olipudase alfa/ Olipudase alfa	Placebo/ Olipudase alfa	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase et cetera</i>
ASCEND			
	PAP		
	52 Wochen: Olipudase alfa + BSC 3,0 mg/kg i.v., q2w	52 Wochen: Placebo + BSC i.v., q2w	Dosissteigerung über 14 Wochen gemäß Fachinformation Hospitalisierung vor bis 24 Stunden nach Infusion während Dosisescalation
	ETP^a		Ungefähre Infusionsdauer: 35 Minuten bei 0,1 mg/kg 220 Minuten bei 0,3–3,0 mg/kg
	Bis zu 4 Jahre: Olipudase alfa + BSC 3,0 mg/kg i.v., q2w	Bis zu 4 Jahre: Olipudase alfa + BSC 3,0 mg/kg i.v., q2w	
a: Ausschließlich ergänzend für den primären Endpunkt, prozentuale Veränderung des Milzvolumens, und die Sicherheitsendpunkte herangezogen			
ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); i.v.: Intravenös; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); q2w: Alle 2 Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).			
Quelle: Sanofi 2021a; Sanofi 2026b			

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

Merkmal	Olipudase alfa + BSC (N = 18)	Placebo + BSC (N = 18)
Alter (Jahre) MW (SD) Median (Min : Max)	36,17 (12,72) 34,90 (18,82 : 59,85)	33,46 (17,06) 24,08 (18,59 : 65,91)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	9 (50) 9 (50)	5 (28) 13 (72)
Körpergewicht (kg) MW (SD) Median (Min : Max)	67,40 (14,07) 65,00 (44,3 : 94,0)	61,64 (13,40) 61,70 (43,8 : 96,0)
Körpergröße (cm) MW (SD) Median (Min : Max)	164,55 (9,08) 165,75 (149,0 : 178,7)	160,29 (8,14) 156,60 (146,0 : 176,0)
BMI (kg/m ²) MW (SD) Median (Min : Max)	24,82 (4,24) 23,35 (20,0 : 33,3)	23,69 (3,87) 23,40 (18,3 : 31,0)
Abstammung, n (%) Weiß Asiatisch Andere	16 (89) 1 (6) 1 (6)	16 (89) 1 (6) 1 (6)
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%) Hispanisch oder lateinamerikanisch Weder hispanisch noch lateinamerikanisch Nicht berichtet	5 (28) 12 (67) 1 (6)	6 (33) 12 (67) 0
Herkunft, n (%) Arabisch Jüdisch Aschkenasisch-jüdisch Jüdisch-nicht spezifiziert Türkisch Südamerikanische Ureinwohner Andere Nicht berichtet Unbekannt	1 (6) 1 (6) 0 1 (100) 1 (6) 1 (6) 8 (44) 2 (11) 4 (22)	0 2 (11) 2 (100) 0 3 (17) 0 6 (33) 2 (11) 5 (28)
Geografische Region, n (%) Europa ^a Nicht Europa ^b	12 (67) 6 (33)	7 (39) 11 (61)
a: Zusammengefasst aus Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich b: Zusammengefasst aus Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Japan, Vereinigte Staaten von Amerika BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best Supportive Care; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation). Quelle: Sanofi 2021a		

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

Merkmal	Olipudase alfa + BSC (N = 18)	Placebo + BSC (N = 18)
Alter bei ASMD-Diagnose (Jahre)		
MW (SD)	21,4 (20,3)	14,6 (16,1)
Median (Min : Max)	16,1 (1 : 58)	6,4 (1 : 49)
Zeit seit ASMD-Diagnose (Jahre)		
MW (SD)	14,8 (13,4)	18,9 (13,7)
Median (Min : Max)	12,9 (0 : 42)	16,5 (2 : 51)
ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten (nmol/h/mg)		
MW (SD)	0,12 (0,07)	0,12 (0,09)
Median (Min : Max)	0,10 (0,00 : 0,27)	0,14 (0,00 : 0,30)
ASM-Aktivität im Trockenblut (nmol/h/ml)		
MW (SD)	0,28 (0,19)	0,27 (0,23)
Median (Min : Max)	0,31 (0,06 : 0,76)	0,21 (0,02 : 1,10)
Milzstatus, n (%)		
Intakte Milz	18 (100)	18 (100)
Milzvolumen, n (%)		
Schwere Splenomegalie (> 15 MN)	5 (27,8)	3 (16,7)
Milzvolumen (MN)		
MW (SD)	11,70 (4,92)	11,21 (3,84)
Median (Min : Max)	10,65 (6,24 : 20,85)	10,68 (6,05 : 18,06)
Prognostizierte DL _{CO} ^a , (%)		
MW (SD)	49,44 (10,99)	48,45 (10,77)
Median (Min : Max)	50,89 (25,36 : 67,26)	46,87 (30,97 : 69,12)
Prognostizierte DL _{CO} ^a , n (%)		
Stark reduziert (< 40 %)	3 (16,7)	4 (22,2)
Lebervolumen (MN)		
MW (SD)	1,44 (0,32)	1,62 (0,50)
Median (Min : Max)	1,41 (1,00 : 2,18)	1,59 (0,90 : 2,96)
SRS		
n	18	17
MW (SD)	24,55 (11,13)	28,05 (10,56)
Median (Min : Max)	20,80 (9,00 : 47,67)	24,86 (10,17 : 48,00)
CHIT1-Genotyp, n (%)		
Normal / 2 funktionale Allele	14 (77,8)	9 (50,0)
Heterozygote Mutation / 1 funktionales Allel	2 (11,1)	6 (33,3)
Homozygote Mutation / 2 nicht-funktionale Allele	2 (11,1)	3 (16,7)
SMPD1-Genotyp, n (%)		
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)

Merkmal	Olipudase alfa + BSC (N = 18)	Placebo + BSC (N = 18)
a: Adjustiert für Hämoglobin und Umgebungsluftdruck ASM: Saure Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase); ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); BSC: Best Supportive Care; <i>CHIT1</i> : <i>Chitotriosidase 1</i> ; DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); Max: Maximum; Min: Minimum; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); <i>SMPD1</i> : <i>Sphingomyelin Phosphodiesterase 1</i> ; SRS: Splenomegaly-Related Score. Quelle: Sanofi 2021a		

Die Studie ASCEND war placebokontrolliert. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch zur Vorbereitung des Volldossiers erachtet der G-BA einen Vergleich gegenüber Placebo zum Zwecke der Verblindung im Vergleichsarm als angemessene Umsetzung der zVT BSC (G-BA 2025a). Die nachfolgende Tabelle enthält eine Übersicht über die Begleitmedikation nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation, die die Patienten im Rahmen der PAP als unterstützende Behandlung erhielten (Tabelle 4-16). Zur Ergebnisdarstellung der patientenrelevanten Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3 wird beiden Studienarmen BSC hinzugefügt, d. h., der Interventionsarm wird mit Olipudase alfa + BSC und der Kontrollarm mit Placebo + BSC bezeichnet. Alle Patienten, die nach Beendigung der PAP in die ETP wechselten (N = 35), erhielten ebenfalls Begleitmedikation entsprechend der in Tabelle 4-16 gelisteten ATC-Klassifikation (Sanofi 2024b).

Tabelle 4-16: Begleitmedikation im Sinne von BSC in der PAP der Studie ASCEND

ATC-Code und ATC-Bedeutung	Olipudase alfa (N = 18)	Placebo (N = 18)
Patienten mit Begleitmedikation, n (%)	18 (100)	18 (100)
N: Nervensystem, n (%)	16 (88,9)	13 (72,2)
A: Alimentäres System und Stoffwechsel, n (%)	13 (72,2)	16 (88,9)
C: Kardiovaskuläres System, n (%)	9 (50)	13 (72,2)
D: Dermatika, n (%)	6 (33,3)	7 (38,9)
R: Respirationstrakt, n (%)	6 (33,3)	4 (22,2)
A: Alimentäres System und Stoffwechsel / A07: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva, n (%)	4 (22,2)	9 (50)
B: Blut und blutbildende Organe, n (%)	3 (16,7)	6 (33,3)
M: Muskel- und Skelettsystem, n (%)	3 (16,7)	8 (44,4)
V: Varia, n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)
P: Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien, n (%)	1 (5,6)	0 (0)
G: Urogenitalsystem und Sexualhormone, n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)
S: Sinnesorgane / S01: Ophthalmika, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)
H: Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BSC: Best Supportive Care; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period). Quelle: Sanofi 2021a; WIdO 2025		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie ASCEND

Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine abgeschlossene multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie an erwachsenen Patienten mit ASMD.

Studienpopulation

Die Eignung der Patienten zur Studienteilnahme wurde während der Screening-Phase anhand der Anzahl an peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten, in Verbindung mit der klinischen Diagnose einer ASMD Typ B, beurteilt. Aus einer post-hoc Analyse, die im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens erstellt wurde, ging hervor, dass bei Studienbeginn 9 Patienten (25 %) neurologische Auffälligkeiten und somit Charakteristika einer ASMD Typ A/B aufwiesen. Die Patienten mussten darüber hinaus eine $DL_{CO} \leq 70\%$ des prognostizierten Normalwertes, ein Milzvolumen ≥ 6 MN und einen SRS ≥ 5 aufweisen. Zu Baseline wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 entweder Olipudase alfa (Interventionsarm) oder Placebo (Kontrollarm) zugeteilt. Es wurden insgesamt 36 Patienten in die Studie aufgenommen – je 18 pro Studienarm. Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline fielen weitgehend vergleichbar aus (Tabelle 4-14, Tabelle 4-15). Die vereinzelt beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen, z.B. hinsichtlich Alter und Geschlecht, lassen sich auf die geringe Gesamtzahl an Patienten zurückführen.

Studiendesign

Die Studie setzte sich aus einer PAP und einer ETP zusammen. Die PAP bestand aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 52-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten zusätzlich zu Olipudase alfa oder Placebo BSC erhielten. In der offenen, bis zu 4 Jahre andauernden ETP wurden alle Patienten mit Olipudase alfa + BSC weiterbehandelt.

Die Dosis von Olipudase alfa wurde in der PAP gemäß den Angaben in der Fachinformation, beginnend mit 0,1 mg/kg intravenös, q2w schrittweise auf maximal 3,0 mg/kg intravenös zu Beginn von Woche 14 (empfohlene Erhaltungsdosis) erhöht (Sanofi 2026b). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgte die Verabreichung von Placebo im Kontrollarm nach demselben Schema hinsichtlich Volumen, Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen wie bei der entsprechenden Dosis von Olipudase alfa im Interventionsarm.

Nach Abschluss der 52-wöchigen PAP konnten die Patienten aus dem Kontrollarm von Placebo + BSC zu Olipudase alfa + BSC wechseln. Die Dosisescalation erfolgte doppelblind nach demselben Schema wie im Interventionsarm zu Studienbeginn. Das bedeutet, die Patienten des Kontrollarms erhielten weiter Placebo zusätzlich zur aufsteigenden Olipudase alfa-Dosis, während den Patienten im Interventionsarm zusätzlich zu ihrer maximalen

Olipudase alfa-Dosis ein der Dosisescalation entsprechendes Placebo verabreicht wurde. Zur Gewährleistung der Verblindung der PAP blieb die Studie doppelblind, bis der letzte Patient aus dem Kontrollarm die maximale Dosis von 3,0 mg/kg Olipudase alfa erreicht hatte.

Während der PAP waren keine Zwischenanalysen geplant. Ein aus regulatorischen Gründen erstellter 1. Zwischenbericht vom 19. August 2020 enthält die bis zum 19. Dezember 2019 erhobenen Daten. Ein 2. Studienbericht vom 22. September 2021 präsentiert alle zum Ende der 52-wöchigen PAP erfassten Daten. Die Phase endete mit der letzten Visite des letzten Patienten am 15. März 2021. Der finale klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) vom 24. April 2024 beinhaltet die Daten aus der ETP, die am 19. Oktober 2023 mit der letzten Visite des letzten Patienten endete. Im Rahmen dieses Dossiers werden die bis zum Zeitpunkt 15. März 2021 erhobenen Daten der PAP für die Darstellung der Endpunktergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 herangezogen und die Ergebnisse der ETP ergänzend für den primären Endpunkt, prozentuale Veränderung des Milzvolumens, sowie für die Sicherheitsendpunkte berücksichtigt.

Insgesamt beendeten 35 Patienten (97,2 %) die PAP protokollgerecht. Lediglich ein Patient aus dem Kontrollarm (5,6 %) brach die PAP aufgrund mangelnder Compliance frühzeitig ab (Sanofi 2021). Nach Abschluss der PAP wechselten die verbliebenen 35 Patienten in die offene ETP. Die gemäß neuer Formatvorlage des G-BA erforderliche Ergänzung zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation entfällt, da die Patienten in der ETP weiter Olipudase alfa + BSC erhielten.

Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung basiert die Analyse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst, N = 36. In der Studie ASCEND wurden die Wirksamkeitsendpunkte für die mITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Da alle Patienten im Rahmen der Studie behandelt wurden, entspricht die mITT-Population der ITT-Population. In Abschnitt 4.3.1.3 werden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte somit für die ITT-Population dargestellt.

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderung des Milzvolumens und der DL_{CO} zu Woche 52 gegenüber Baseline. Zu den patientenrelevanten sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten die prozentuale Veränderung des Lebervolumens und die patientenbeurteilte Veränderung des Schweregrads der Fatigue (mittels BFI), der Schmerzen (mittels BPI-SF) und der Dyspnoe (mittels FACIT-Dyspnea). Darüber hinaus wurden der Schweregrad der Erkrankung (mittels PGIS und PGIC), der allgemeine Gesundheitszustand (mittels EQ VAS) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels SF-36v2) erfasst.

Die Analysen der Nebenwirkungen basierten auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten. Die Sicherheitspopulation war somit identisch mit der ITT-Population.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie ASCEND wurden insgesamt 72,2 % der Patienten in westlichen Ländern rekrutiert und behandelt. Da ASMD eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung ist, deren krankheitsverursachende Faktoren bereits mit der Geburt vorliegen, haben weder Alter noch Geschlecht einen Einfluss auf die Prävalenz. Im Rahmen der Studie erfolgte die Verabreichung von Olipudase alfa entsprechend der Zulassung und deutschen Fachinformation an Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B (Sanofi 2026b). Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASCEND	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Betrifft die im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellte 52-wöchige PAP PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-13 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie ASCEND adäquat und verdeckt mit Hilfe eines interaktiven sprach- oder webbasierten Dialogsystems (Interactive [Voice or Web] Response System, IXRS). Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu Olipudase alfa oder Placebo verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da die Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß Verfo berichtet wurden (G-BA 2025c).

Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (Tabelle 4-17).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen Sicherheit
ASCEND	Mortalität ^a	Prozentuale Veränderung des Milzvolumens Prozentuale Veränderung der DL _{CO} Prozentuale Veränderung des Lebervolumens SRS BFI, Item 3 BPI-SF, Item 3 FACIT-Dyspnea-SF PGIS PGIC EQ VAS	SF-36v2	UE gesamt Schwere UE SUE Therapieabbruch aufgrund von UE
a: Beurteilung anhand von UE mit Todesfolge BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); EQ VAS: European Quality of Life Visuelle Analogskala; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey, Version 2; SRS: Splenomegaly Related Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.				

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Die Beurteilung der Mortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die vom Zeitpunkt der 1. Infusion der Studienmedikation bis zum letzten Studienbesuch oder 30–37 Tage nach der letzten Infusion, je nachdem welcher Zeitpunkt später lag, erfasst wurden. Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten.
UE: Unerwünschtes Ereignis.	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Endpunkt Mortalität war nicht im SAP als zu analysierender Endpunkt präspezifiziert; Todesfälle wurden ausschließlich im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Hinweise auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ergeben sich hieraus jedoch nicht, da die Erhebung von Todesfällen, unabhängig vom Behandlungskontext, standardisiert und nicht beeinflussbar erfolgte. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität als niedrig eingestuft (Tabelle 4-20).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC (N = 18)	Placebo + BSC (N = 18)
Todesfälle, n (%)	0 (0)	0 (0)
BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). Quelle: Sanofi 2024b		

In der Studie ASCEND traten während des gesamten Studienverlaufs keine Todesfälle auf.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Mortalität auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Milzvolumens

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Das Milzvolumen wurde mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet. Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline, in der PAP zu den Wochen 26 und 52 sowie in der ETP zu den Wochen 80, 104 und anschließend alle 24 oder 28 Wochen bis zum Studienende. In Anlehnung an die Therapieziele bei Morbus Gaucher, eine dauerhafte Reduktion des Milzvolumens auf $\leq 2-8$ MN mit einer prozentualen Absenkung um 30–50 % im 1. Jahr sowie 50–60 % im 2.–5. Jahr zu erreichen, wurde eine Verringerung des Milzvolumens um mindestens 30 % als Responsekriterium definiert. Die Ergebnisse werden zum einen als Verbesserung um ≥ 30 % zu Woche 52 berichtet (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Zum anderen werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Für die Responder-Analyse wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert. Zur Bestätigung des Langzeiteffekts werden ergänzend die Ergebnisse aus der ETP sowohl für diejenigen Patienten dargestellt, die bereits in der Doppelblindphase Olipudase alfa erhielten als auch diejenigen Patienten, die zu Beginn der ETP von Placebo zu Olipudase alfa wechselten. Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline vor der 1. Infusion anhand eines ANCOVA-Modells analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff jeweils mit 95 %-KI bestimmt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung des Milzvolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerFO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts prozentuale Veränderung des Milzvolumens als niedrig eingestuft (Tabelle 4-23).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Verbesserung des Milzvolumens (MN) um ≥ 30 % zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Modellbasierte Schätzung				
17/18 (94,4)	0/18 (0)	1.232,84 [13,24; 114.771,6] 0,0021	49,38 [0,00; 487.697,2] 0,3946	107,71 [-123,05; 338,47] 0,3492
Mit Nullzellenkorrektur				
17/18 (94,4)	0/18 (0)	431,67 [16,46; 11.310,82] < 0,0001	35,00 [2,26; 541,10] 0,0109	NA ^c
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. a: OR und RR ohne Nullzellenkorrektur sind aufgrund der Nullzelle im Kontrollarm nicht interpretierbar. b: Die adjustierte RD ist aufgrund der Nullzellen-Konstellation nur eingeschränkt interpretierbar. c: Die RD benötigt keine Nullzellenkorrektur, da es sich um eine additive Skala handelt. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; NA: Nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Im Interventionsarm zeigte sich bei nahezu allen Patienten (17/18, 94,4 %) zu Woche 52 ein Rückgang des Milzvolumens um mindestens 30 % gegenüber Baseline. Im Kontrollarm erreichte kein Patient diesen Schwellenwert. Aufgrund der Nullzelle im Kontrollarm wurde für OR und RR eine Nullzellenkorrektur vorgenommen; die korrigierten Effektschätzer zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa + BSC. Die unadjustierte RD beträgt 94,4 Prozentpunkte; die adjustierte RD ist aufgrund der Nullzellen-Konstellation nur eingeschränkt interpretierbar. Für den primären Studienendpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens liegt ein erheblicher klinisch relevanter Vorteil für Olipudase alfa + BSC vor (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC (N = 18)			Placebo + BSC (N = 18)			Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC	
n	MW (SD) zu Baseline	LS-M (SE) ^a %-Änderung zu Woche 52	n	MW (SD) zu Baseline	LS-M (SE) ^a %-Änderung zu Woche 52	LS-M Diff [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert ^a
18	11,70 (4,92)	-39,45 (2,43)	18/ 17 ^b	11,21 (3,84)	0,48 (2,50)	-39,93 [-47,05; -32,80]	< 0,0001
						-3,78 [-4,46; -3,11]	

a: MMRM mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable und Baseline-Wert, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Visite sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

b: Anzahl der Patienten mit Ergebnis der Veränderung zu Woche 52

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: Sanofi 2026a

Im Interventionsarm ging das Milzvolumen um 39,45 % zu Woche 52 gegenüber Baseline zurück, während es im Kontrollarm um 0,48 % anstieg. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -39,93 % statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Olipudase alfa + BSC aus (Tabelle 4-25).

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich bereits zu Woche 26 und vergrößerte sich mit zunehmender Therapiedauer bis zu Woche 52 (Abbildung 4-3).

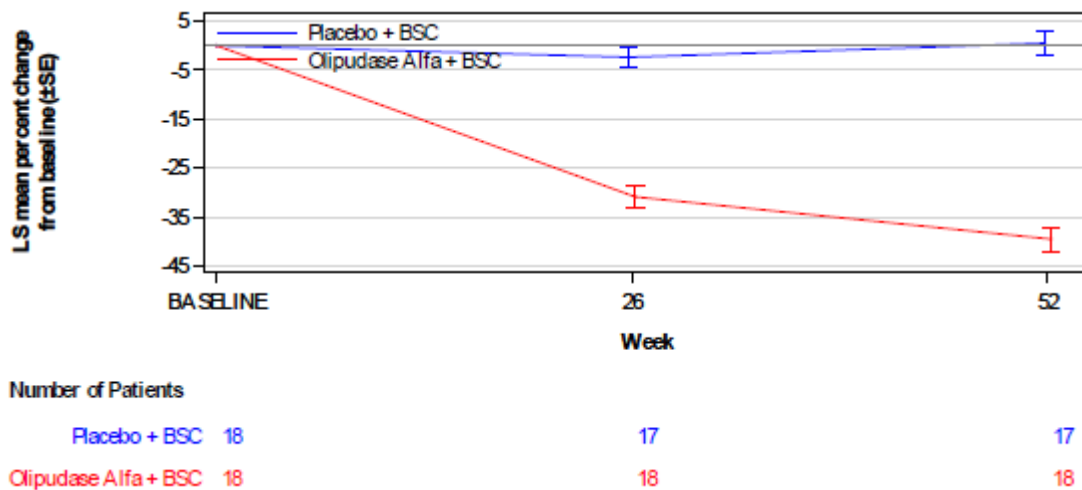


Abbildung 4-3: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; LSmean: Least Squares Mean; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: Sanofi 2026a

Zur Bestätigung des Langzeiteffekts von Olipudase alfa + BSC auf den Rückgang des Milzvolumens werden ergänzend die Ergebnisse aus der ETP dargestellt (Tabelle 4-26). Aus Gründen des besseren Verständnisses werden im nachfolgenden Fließtext die beiden Studienarme entsprechend der Randomisierung weiter mit Interventionsarm und Kontrollarm bezeichnet, ungeachtet dessen, dass im Kontrollarm nach Woche 52 ebenfalls Olipudase alfa + BSC verabreicht wurde.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) aus der ETP gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Visite	Olipudase alfa/Olipudase alfa + BSC			Placebo/Olipudase alfa + BSC			Olipudase alfa/ Olipudase alfa + BSC versus Placebo/ Olipudase alfa + BSC
	n	MW (SD)	LS-M (SE) ^a %-Änderung gegenüber Baseline	n	MW (SD)	LS-M (SE) ^a %-Änderung gegenüber Baseline	LS-M Diff ^a [95 %-KI] ^a
Baseline	18	11,70 (4,92)		18	11,21 (3,84)		
Woche 80	18	6,29 (2,91)	-45,81 (2,24)	16	8,09 (3,29)	-26,72 (2,38)	-19,08 (3,28) [-25,77; -12,40]
Woche 104	14	6,05 (2,70)	-46,95 (2,65)	11	7,67 (2,85)	-35,93 (2,99)	-11,02 (4,00) [-19,32; -2,73]
Woche 132	13	5,34 (2,17)	-52,18 (3,01)	12	5,90 (2,55)	-43,05 (3,13)	-9,13 (4,36) [-18,18; -0,08]
Woche 156	13	5,85 (2,69)	-52,84 (2,74)	12	5,76 (2,35)	-47,45 (2,86)	-5,39 (3,99) [-13,66; 2,88]
Woche 184	13	5,22 (2,26)	-55,54 (2,78)	13	5,68 (1,86)	-48,33 (2,78)	-7,21 (3,94) [-15,36; 0,94]
Woche 208	15	5,01 (2,12)	-56,67 (1,90)	14	5,16 (1,79)	-52,86 (1,97)	-3,81 (2,74) [-9,45; 1,83]
Woche 236	15	4,68 (1,93)	-59,71 (1,81)	13	4,85 (1,63)	-56,07 (1,94)	-3,64 (2,66) [-9,12; 1,84]
Woche 260	13	4,43 (1,98)	-62,10 (3,04)	11	5,89 (2,22)	-49,26 (3,30)	-12,84 (4,48) [-22,17; -3,52]
Die Werte basieren auf unterschiedlichen statistischen Modellen (ANCOVA bzw. MMRM) und sind daher nicht direkt vergleichbar. a: Aus einem ANCOVA-Modell mit der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline als abhängiger Variable sowie den Kovariaten Behandlung und Baseline-Wert ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); BSC: Best Supportive Care; ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2024d							

Das Milzvolumen ging im Interventionsarm im Verlauf der ETP kontinuierlich weiter zurück: von -45,81 % zu Woche 80 auf -62,10 % zu Woche 260. Im Kontrollarm, in dem das

Milzvolumen während der 52-wöchigen Behandlung mit Placebo + BSC unverändert blieb, zeigte sich nach Behandlungsbeginn mit Olipudase alfa + BSC eine Reduktion des Milzvolumens mit ähnlichem Verlauf wie im Interventionsarm während der PAP (Abbildung 4-4). Zu Woche 80, d. h. 28 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Olipudase alfa + BSC, zeigte sich ein prozentualer Rückgang um 26,72 %. Nach 52 Wochen mit Olipudase alfa + BSC (Woche 104) betrug die Reduktion im Kontrollarm 35,93 %, zu Woche 52 der PAP hatte der Interventionsarm eine Reduktion von 39,45 % erreicht. Der erneute Anstieg um knapp 7 % von Woche 236 zu Woche 260 wird als nicht relevant interpretiert. In beiden Studienarmen reduzierte sich das Milzvolumen unter Olipudase alfa + BSC über einen Zeitraum von 5 Jahren klinisch relevant (Tabelle 4-26).

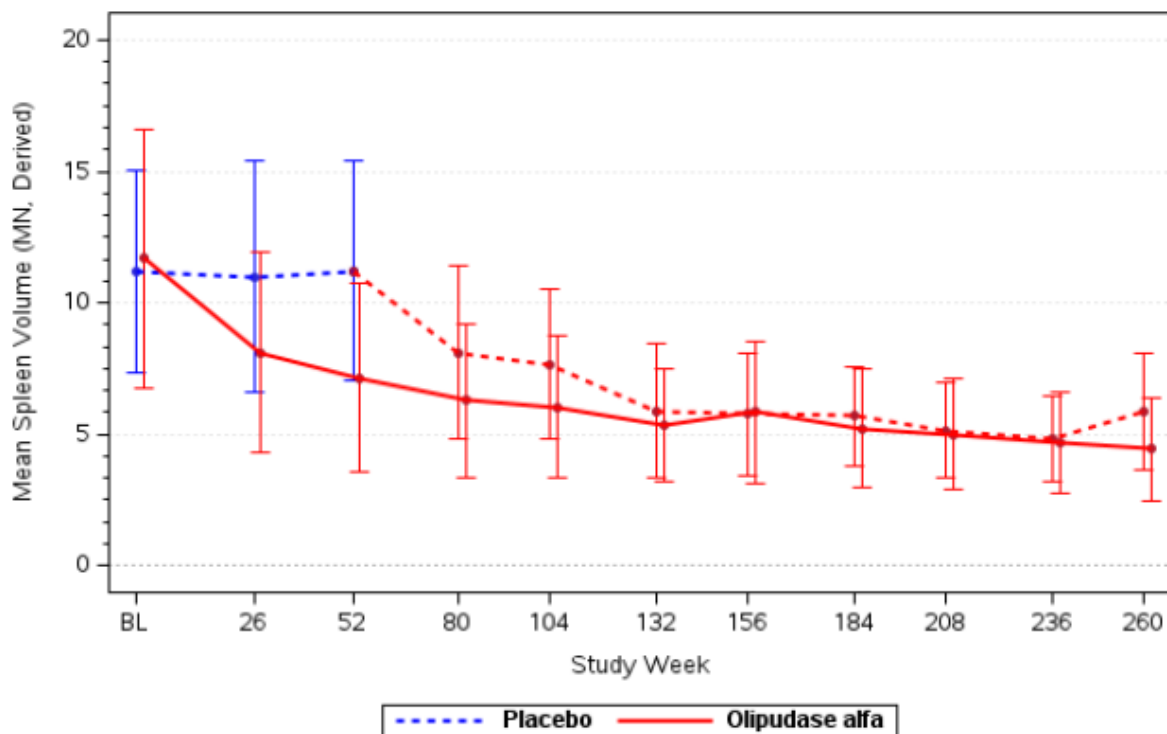


Abbildung 4-4: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

BL: Baseline; ITT: Intention to treat; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Quelle: Sanofi 2024d

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

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von prozentuale Veränderung der DL_{CO}

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Bei der DL_{CO} handelt es sich um einen PFT, der die Rate der Kohlenmonoxid-Diffusion durch die Alveolar-Kapillar-Membran erfasst. Die Messungen erfolgten zu Baseline, in der PAP zu den Wochen 26 und 52 sowie in der ETP zu den Wochen 80, 104 und anschließend alle 24 oder 28 Wochen bis zum Studienende. Gemäß der französischen Leitlinie zu Diagnose und Behandlung der IPF ist eine Reduktion der absoluten oder relativen DL_{CO} um > 15 % in 6 Monaten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Die Konsensus-Leitlinie der OMERACT-Arbeitsgruppe für CTD-ILD weist darauf hin, dass ein relativer Rückgang der DL_{CO} von ≥ 15 % eine klinisch bedeutsame Verschlechterung darstellt. Aus diesem Grund wurde ein Anstieg der DL_{CO} um mindestens 15 % als Responsekriterium definiert. Die Ergebnisse werden als Verbesserung um ≥ 15 % zu Woche 52 gegenüber Baseline berichtet (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert.
CTD-ILD: Bindegewebserkrankung-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease); DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); IPF: Idiopathische Lungenfibrose (Idiopathic Pulmonary Fibrosis); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); PFT: Lungenfunktionstest (Pulmonary Function Test); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung der DL_{CO} in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerfO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts prozentuale Veränderung der DL_{CO} als niedrig eingestuft (Tabelle 4-28).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Verbesserung der DLco um ≥ 15 % zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Modellbasierte Schätzung				
5/18 (27,8)	0/18 (0)	14,39 [0,76; 271,11] 0,0750	1.154.688 [0,00; NE] 0,9769	29,61 [NE; NE] < 0,0001
Mit Nullzellenkorrektur				
5/18 (27,8)	0/18 (0)	15,07 [0,77; 296,44] 0,0261	11,00 [0,65; 185,35] 0,0961	NA ^c
Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder imputiert. a: OR und RR ohne Nullzellenkorrektur sind aufgrund der Nullzelle im Kontrollarm nicht interpretierbar. b: Die adjustierte RD ist aufgrund der Nullzellenkonstellation nur eingeschränkt interpretierbar. c: Die RD benötigt keine Nullzellenkorrektur, da es sich um eine additive Skala handelt. BSC: Best Supportive Care; DLco: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; NA: Nicht anwendbar; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Im Interventionsarm verbesserte sich die DLco zu Woche 52 bei 27,8 % der Patienten um mindestens 15 % gegenüber Baseline, während im Kontrollarm kein Patient eine entsprechende Zunahme erreichte. Aufgrund der Nullzelle im Kontrollarm wurde für OR und RR eine Nullzellenkorrektur vorgenommen; das korrigierte OR zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Olipudase alfa + BSC. Die unadjustierte Risikodifferenz beträgt 27,8 Prozentpunkte. Für den primären Studienendpunkt prozentuale Veränderung der DLco liegt ein klinisch relevanter Vorteil für Olipudase alfa + BSC vor (Tabelle 4-29).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Lebervolumens

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Das Lebervolumen wurde mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet. Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline, in der PAP zu den Wochen 26 und 52 sowie in der ETP zu den Wochen 80, 104 und anschließend alle 24 oder 28 Wochen bis zum Studienende. Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für prozentuale Veränderung des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerFO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts prozentuale Veränderung des Lebervolumens als niedrig eingestuft (Tabelle 4-31).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC (N = 18)			Placebo + BSC (N = 18)			Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC	
n	MW (SD) zu Baseline	LS-M (SE) ^a %-Änderung zu Woche 52	n	MW (SD) zu Baseline	LS-M (SE) ^a %-Änderung zu Woche 52	LS-M Diff [95 %-KI] Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert ^a
18/ 17 ^b	1,44 (0,32)	-28,06 (2,49)	18/ 17 ^b	1,62 (0,50)	-1,47 (2,54)	-26,60 [-33,91; -19,28]	< 0,0001
						-2,50 [-3,19; -1,81]	
a: MMRM mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable und Baseline-Wert, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Visite sowie Interaktion zwischen Visite und Behandlung als Kovariaten. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. b: Anzahl der Patienten mit Ergebnis der Veränderung zu Woche 52 BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares-Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2026a							

Im Interventionsarm ging das Lebervolumen (MN) mit 28,06 % zu Woche 52 gegenüber Baseline deutlich stärker zurück als im Kontrollarm mit 1,47 %. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen mit einer LS-Mittelwertdifferenz von -26,60 % statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Olipudase alfa + BSC aus (Tabelle 4-32).

Bereits zu Woche 26 zeigte sich eine deutliche Reduktion des Lebervolumens unter Olipudase alfa + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, die sich bis Woche 52 kontinuierlich fortsetzte (Abbildung 4-5).

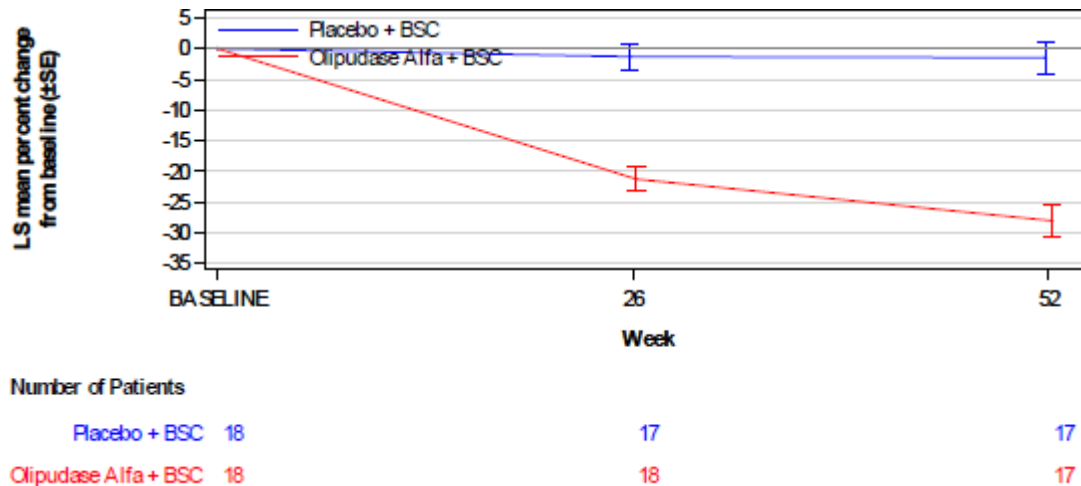


Abbildung 4-5: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Lebertumors (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; LS mean: Least Squares Mean; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: Sanofi 2026a

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebertumors auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5 Patientenberichtete Endpunkte

4.3.1.3.1.5.1 Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Der SRS erfasst die Belastung des Patienten durch Symptome der Splenomegalie. Zur Beurteilung der Symptomlast werden die folgenden 5 Symptome abgefragt: • Abdominaler Schmerz • Abdominales Unwohlsein • Frühes Sättigungsgefühl • Erscheinungsbild des Abdomens • Schwierigkeiten beim Vornüberbeugen Der Patient bewertet die Ausprägung seiner Symptome in den letzten 24 Stunden auf einer numerischen Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 (denkbar schlimmste Symptome). Die Erhebung des Fragebogens erfolgte an 7 konsekutiven Abenden vor der 1. Infusion der Studienmedikation zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende anhand eines elektronischen Tagebuchs. Der SRS-Score errechnet sich als MW der mindestens 4-7-tägigen Bewertungen. Die Ergebnisse werden als Verbesserung des SRS-Scores um ≥ 18 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline berichtet (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SRS: Splenomegaly Related Score.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerFO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-34).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Verbesserung des SRS um ≥ 18 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
3/18 (16,7)	3/17 (17,6)	1,03 [0,17; 6,19] 0,9722	1,00 [0,22; 4,52] 0,9954	0,53 [-24,75; 25,82] 0,9659
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SRS: Splenomegaly Related Score. Quelle: Sanofi 2026a				

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm erreichten 3 Patienten (16,7 % bzw. 17,6 %) eine Verbesserung der Symptomlast der Splenomegalie anhand SRS um ≥ 18 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline. Es ergaben sich somit weder numerische Vor- noch Nachteile für Olipudase alfa + BSC (Tabelle 4-35).

Die Ergebnisse der Veränderung des SRS bis Woche 52 gegenüber Baseline mit dem zugehörigen Longitudinalplot befinden sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.2 Schweregrad der Fatigue gemäß BFI, Item 3 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Schweregrad der Fatigue gemäß BFI

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Der BFI wurde als generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der Intensität der Fatigue und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch die Fatigue angewandt. Der Fragebogen beinhaltet 9 Items, die auf einer Skala von 0 (keine Fatigue bzw. keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Fatigue bzw. vollständige Beeinträchtigung) bewertet werden. Die Intensität der Fatigue wird anhand der folgenden 3 Items erfasst: • Aktuelle Fatigue • Durchschnittliche Fatigue in den letzten 24 Stunden • Stärkste Fatigue in den letzten 24 Stunden Mit den übrigen 6 Items beurteilt der Patient die Beeinträchtigung verschiedener Aspekte des täglichen Lebens durch die Fatigue in den vergangenen 24 Stunden: • Allgemeine Aktivität • Stimmung • Gehvermögen • Normale Arbeit • Beziehung zu anderen Menschen • Lebensfreude Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Item 3 (stärkste vorstellbare Fatigue in den letzten 24 Stunden) wurde zusätzlich an 7 konsekutiven Abenden vor der 1. Infusion der Studienmedikation zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende anhand eines elektronischen Tagebuchs erfasst. Der Score des BFI, Item 3, errechnet sich als MW der mindestens 4–7-tägigen Bewertungen. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für Item 3 berichtet, und zwar als Verbesserung um $\geq 1,7$ Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert. BFI: Brief Fatigue Inventory; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Fatigue gemäß BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schweregrad der Fatigue gemäß BFI, Item 3, ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerFO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schweregrad der Fatigue gemäß BFI, Item 3, als niedrig eingestuft (Tabelle 4-37).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Fatigue gemäß BFI, Item 3, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Verbesserung des BFI, Item 3, um $\geq 1,7$ Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
6/18 (33,3)	5/17 (29,4)	1,29 [0,30; 5,54] 0,7308	1,26 [0,45; 3,56] 0,6514	1,31 [-31,61; 34,23] 0,9359
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BFI: Brief Fatigue Inventory; BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Im Interventionsarm erreichten 6 Patienten (33,3 %) eine Verbesserung des Schweregrads der Fatigue anhand Item 3 des BFI um $\geq 1,7$ Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline. Im Kontrollarm fiel die Anzahl an Respondern mit 5 Patienten (29,4 %) geringfügig niedriger aus. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 4-38).

Die Ergebnisse der Veränderung des BFI, Item 3, bis Woche 52 gegenüber Baseline mit dem zugehörigen Longitudinalplot befinden sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Fatigue gemäß BFI, Item 3, auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.3 Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF, Item 3 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Der BPI-SF wurde als generischer Patientenfragebogen zur Erfassung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch den Schmerz angewandt. Neben Fragen zu Wahrnehmung der Schmerzzursache und Schmerzlinderung beinhaltet der Fragebogen 11 Items, die auf einer Skala von 0 (kein Schmerz bzw. keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen bzw. vollständige Beeinträchtigung) bewertet werden. Die Schmerzintensität wird anhand der folgenden 4 Items erfasst: • Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden • Geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden • Durchschnittliche Schmerzen in den letzten 24 Stunden • Aktuelle Schmerzen Mit den übrigen 7 Items beurteilt der Patient die Beeinträchtigung verschiedener Aspekte des täglichen Lebens durch den Schmerz in den vergangenen 24 Stunden: • Allgemeine Aktivität • Stimmung • Gehvermögen • Normale Arbeit • Beziehung zu anderen Menschen • Schlaf • Lebensfreude Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Item 3 (stärkste vorstellbare Schmerzen bzw. vollständige Beeinträchtigung in den letzten 24 Stunden, gemäß der MD-Anderson-Nummerierung) wurde zusätzlich an 7 konsekutiven Abenden vor der 1. Infusion der Studienmedikation zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende anhand eines elektronischen Tagebuchs erfasst. Der Score des BPI-SF, Item 3, errechnet sich als MW der mindestens 4–7-tägigen Bewertungen. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für Item 3 berichtet, und zwar als Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Responderanalyse basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert. BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko ; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF, Item 3, ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerFO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF, Item 3, als niedrig eingestuft (Tabelle 4-40).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF, Item 3, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Verbesserung des BPI-SF, Item 3, um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
1/18 (5,6)	5/17 (29,4)	0,15 [0,01; 1,47] 0,1019	0,19 [0,02; 1,65] 0,1277	-23,36 [-49,10; 2,38] 0,0738
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Im Interventionsarm erreichte ein Patient (5,6 %) eine Verbesserung der Schmerzintensität gemäß Item 3 des BPI-SF um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline. Der Anteil der Responder fiel im Kontrollarm mit 5 Patienten (29,4 %) höher aus. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-41).

Die Ergebnisse der Veränderung des BPI-SF, Item 3, bis Woche 52 gegenüber Baseline mit dem zugehörigen Longitudinalplot befinden sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF, Item 3, auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.4 Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Der FACIT-Dyspnea-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen, der aus 10 symptombezogenen Fragen zur Erfassung der Atemnot in den vergangenen 7 Tagen besteht. Jede dieser symptombezogenen Fragen verfügt über eine zugehörige Frage zur funktionellen Beeinträchtigung. Im Rahmen dieses Dossiers werden ausschließlich die symptombezogenen Fragen (Domäne „Symptomschwere“) berichtet, da gemäß Studienprotokoll nur diese Domäne als patientenberichteter Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert war. Jede Frage wird auf einer 4-stufigen Skala bewertet, wobei höhere Werte eine stärkere Atemnot anzeigen (0 = keine Atemnot, 1 = leichte Atemnot, 2 = mäßige Atemnot, 3 = starke Atemnot). Falls eine Aktivität aufgrund von Atemnot nicht versucht wurde, wird ihr ebenfalls ein Wert von 3 zugeordnet. Wenn eine Aktivität aus anderen Gründen nicht durchgeführt wurde, wird die entsprechende Antwort als fehlend gewertet und nicht in die Berechnung einbezogen. Liegen für alle 10 Fragen numerische Antworten vor, wird ein Rohwert als Summe dieser Werte berechnet. Wenn 50 % oder weniger der Fragen beantwortet wurden, wird kein Rohwert berechnet und der Wert als fehlend geführt. Bei einer Beantwortung von 51–99 % der Fragen wird der Rohwert proratisiert, indem die Summe der vorhandenen Antworten mit 10 multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Fragen dividiert wird. Der Rohwert wird anschließend mithilfe einer Konversionstabelle in einen Skalenwert überführt. Für die Domäne „Symptomschwere“ reicht dieser Skalenwert von 27,7–75,9. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte anhand eines elektronischen Tagebuchs vor der Infusion der Studienmedikation zu Baseline sowie anschließend vierteljährlich bis zum Studienende. Die Auswertung erfolgte anhand einer post-hoc definierten Responder-Analyse, wobei eine Verbesserung des Skalenwerts um ≥ 7 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline als Response gewertet wurde. OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert.
FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerfO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF als niedrig eingestuft (Tabelle 4-43).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung des FACIT-Dyspnea-SF um ≥ 7 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
7/17 (41,2)	4/14 (28,6)	1,83 [0,39; 8,47] 0,4402	1,43 [0,51; 4,06] 0,4852	12,66 [-21,60; 46,92] 0,4555
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BSC: Best Supportive Care; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Im Interventionsarm fiel der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des Schweregrads der Dyspnoe anhand des FACIT-Dyspnea-SF um ≥ 7 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline erreichten, mit 7 (41,2 %) gegenüber 4 Patienten (28,6 %) im Kontrollarm höher aus. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 4-44).

Die Ergebnisse der Veränderung des FACIT-Dyspnea-SF bis Woche 52 gegenüber Baseline mit dem zugehörigen Longitudinalplot befinden sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.5 Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Der PGIS ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die Schwere der Krankheitssymptome in den vergangenen 7 Tagen anhand der Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ über eine 5-stufige Likert-Skala mit 0 = keine Symptome, 1 = leichte Symptome, 2 = moderate Symptome, 3 = schwere Symptome und 4 = sehr schwere Symptome erfasst. Ein Wert von 3 wird als mittlerer Schweregrad eingeordnet. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für die 4 Symptome als Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für die 4 Symptome als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerFO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-46).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Abdominale Probleme				
7/12 (58,3)	5/16 (31,3)	4,61 [0,50; 42,32] 0,1768	1,32 [0,54; 3,22] 0,5219	19,25 [-24,35; 62,85] 0,3698
Körperschmerz				
6/12 (50)	6/16 (37,5)	1,35 [0,23; 7,90] 0,7378	0,92 [0,32; 2,62] 0,8721	5,82 [-35,22; 46,87] 0,7713
Fatigue				
7/12 (58,3)	8/16 (50)	0,96 [0,15; 5,99] 0,9613	1,24 [0,43; 3,55] 0,6741	2,15 [-41,31; 45,61] 0,9191
Atemnot				
7/12 (58,3)	4/16 (25)	1,83 [0,22; 15,12] 0,5747	1,29 [0,43; 3,90] 0,6343	8,48 [-40,41; 57,38] 0,7224
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Im Interventionsarm erreichten jeweils 7 Patienten (58,3 %) eine Verbesserung des Schweregrads der Erkrankung ASDM anhand des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline für „abdominale Probleme“, „Fatigue“ und „Atemnot“. Für „Körperschmerz“ betrug der Anteil in beiden Studienarmen 6 Patienten (50,0 % im Interventionsarm bzw. 37,5 % im Kontrollarm). Im Kontrollarm lag der Anteil der Responder zwischen 8 Patienten (50,0 %) für „Fatigue“ und 4 Patienten (25,0 %) für „Atemnot“. Zwischen

den Studienarmen traten keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Numerische Vorteile zeigten sich für „abdominale Probleme“ und „Atemnot“ für Olipudase alfa + BSC sowie für „Fatigue“ für Placebo + BSC. Für „Körperschmerz“ wurde bei gleicher Anzahl an Respondern in beiden Gruppen aufgrund unterschiedlicher Gruppengrößen ein prozentualer Unterschied zwischen Interventionsarm und Kontrollarm registriert (Tabelle 4-47).

Die Ergebnisse der Veränderung des PGIS bis Woche 52 gegenüber Baseline mit den zugehörigen Longitudinalplots befinden sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.6 Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Der PGIC ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die Veränderung des Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung anhand der Symptome „abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“, „Atemnot“ und „Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen“ über eine 7-stufige Likert-Skala von 1–7 erfasst, die auf die folgenden Werte konvertiert wurden: 1 Sehr große Verbesserung = 3 2 Große Verbesserung = 2 3 Geringe Verbesserung = 1 4 Keine Änderung = 0 5 Geringe Verschlechterung = -1 6 Große Verschlechterung = -2 7 Sehr große Verschlechterung = -3 Die Erhebung des Fragebogens erfolgte in der PAP zu Woche 14 und anschließend vierteljährlich bis zum Studienende. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse für die 5 Symptome als Verbesserung um 1, 2 oder 3 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für die 5 Symptome als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß Verfo berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC als niedrig eingestuft (Tabelle 4-49).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Abdominale Probleme				
11/18 (61,1)	6/18 (33,3)	3,14 [0,80; 12,28] 0,0997	1,83 [0,84; 3,99] 0,1225	27,78 [-4,71; 60,26] 0,0913
Körperschmerz				
9/18 (50)	6/18 (33,3)	2,00 [0,52; 7,69] 0,3132	1,50 [0,65; 3,44] 0,3276	16,67 [-16,25; 49,58] 0,3107
Fatigue				
10/18 (55,6)	7/18 (38,9)	1,96 [0,52; 7,41] 0,3189	1,43 [0,68; 2,99] 0,3327	16,67 [-16,68; 50,01] 0,3169
Atemnot				
11/18 (61,1)	5/18 (27,8)	4,09 [1,01; 16,58] 0,0489	2,20 [0,93; 5,21] 0,0716	33,33 [1,62; 65,04] 0,0399
Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen				
12/18 (66,7)	6/18 (33,3)	4,00 [1,00; 15,99] 0,0500	2,00 [0,94; 4,27] 0,0716	33,33 [1,40; 65,27] 0,0413
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für „Atemnot“ anhand der Effektschätzer OR und RD sowie für „Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen“ anhand des Effektschätzers

RD statistisch signifikant zugunsten von Olipudase alfa + BSC aus. Für die weiteren Symptome zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-50).

Die Ergebnisse der Veränderung des PGIC bis Woche 52 gegenüber Baseline mit den zugehörigen Longitudinalplots befinden sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.7 Gesundheitszustand gemäß EQ VAS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ VAS

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Die EQ VAS ist neben dem EQ-5D-5L-Fragebogen Teil des EQ-5D-Instruments zur Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten. Anhand der EQ VAS ordnet der Patient seiner aktuellen Gesundheit auf einer vertikalen Analogskala einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechteste Gesundheit) und 100 (denkbar beste Gesundheit) zu. Die Komplettierung der EQ VAS erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse als Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Responderanalysen basierten auf den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert.
EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensionen 5 Stufen; EQ VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ VAS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerfO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ VAS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-52).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Verbesserung der EQ VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
10/18 (55,6)	7/18 (38,9)	0,60 [0,09; 4,14] 0,6083	0,85 [0,17; 4,39] 0,8436	-2,03 [-39,65; 35,58] 0,9131
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BSC: Best Supportive Care; EQ VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: Sanofi 2026a				

Im Interventionsarm erreichten 10 Patienten (55,6 %) eine Verbesserung der EQ VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline, verglichen mit 7 Patienten (38,9 %) im Kontrollarm. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 4-53).

Die Ergebnisse der Veränderung der EQ VAS bis Woche 52 gegenüber Baseline mit dem zugehörigen Longitudinalplot befinden sich in Anhang 4-G.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ VAS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Der SF-36v2 wurde als generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten angewandt. Der Fragebogen beinhaltet 8 Subskalen, die zu den beiden Summenskalen PCS und MCS zusammengefasst werden. Die PCS wird aus den folgenden Subskalen gebildet: • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Die MCS wird aus den folgenden Subskalen gebildet: • Vitalität • Soziale Funktionsfähigkeit • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden Pro Subskala ergeben 2–10 Fragen insgesamt 36 Fragen, von denen eine Frage zur allgemeinen Gesundheitswahrnehmung im Vergleich zu vor einem Jahr in der Auswertung unberücksichtigt bleibt. Die Fragen werden mit „ja/nein“ oder anhand einer 3–6-stufigen Likert-Skala beantwortet und die erhaltenen Werte für jede Subskala auf einen Rohwert zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität) transformiert. Die Rohwerte werden in T-Werte umgerechnet, die die Rohwerte in einen standardisierten Wert mit einem MW von 50 und einer Standardabweichung von 10 normieren. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse ausschließlich für die PCS und MCS berichtet, und zwar als Verbesserung um ≥ 10 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline (Responder-Analyse). OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse für beide Summenscores als kontinuierliche Variable – prozentuale Veränderung gegenüber Baseline bis Woche 52 – mittels MMRM analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) und LS-M Diff, jeweils mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Zusätzlich wurde Hedges' g mit 95 %-KI berechnet. Die Responderanalysen basierten den Daten der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. Für die kontinuierliche Operationalisierung wurden fehlende Werte nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; LS-M Diff: Least Squares Mean Difference; MCS: Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; PCS: Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey, Version 2.	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß Verfo berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 als niedrig eingestuft (Tabelle 4-55).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte zu Woche 52 aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
PCS				
8/18 (44,4)	8/18 (44,4)	0,74 [0,16; 3,32] 0,6940	0,97 [0,50; 1,90] 0,9346	-4,73 [-37,13; 27,66] 0,7679
MCS				
3/18 (16,7)	3/18 (16,7)	0,79 [0,11; 5,72] 0,8190	0,91 [0,25; 3,34] 0,8864	0,76 [-34,09; 35,61] 0,9650
Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 52 wurden als Non-Responder imputiert. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; MCS: Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score); OR: Odds Ratio; PCS: Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey, Version 2. Quelle: Sanofi 2026a				

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm erreichten 8 Patienten (44,4 %) für die PCS und 3 Patienten (16,7 %) für die MCS eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte zu Woche 52 gegenüber Baseline. Es ergaben sich somit weder numerische Vor- noch Nachteile für Olipudase alfa + BSC (Tabelle 4-56).

Die Ergebnisse der Veränderung der PCS und MCS des SF-36v2 bis Woche 52 gegenüber Baseline mit den zugehörigen Longitudinalplots befinden sich in Anhang 4-G.

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

durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Nebenwirkungen – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND	Es wurden alle UE erfasst, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum letzten Studienbesuch oder 30–37 Tage nach der letzten Infusion, je nachdem, welcher Zeitpunkt später lag, auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte anhand der MedDRA-Version 23.1 hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt: • UE gesamt • Schwere UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten Die in der PAP aufgetretenen UE werden deskriptiv und analytisch dargestellt. OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels logistischer Regression berechnet. Darüber hinaus werden UE gesamt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, sowie schwere UE und SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, nach SOC und PT berichtet. Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten. Zur Bestätigung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Olipudase alfa + BSC werden ergänzend die Ergebnisse der während PAP und ETP aufgetretenen UE, schweren UE, SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten) dargestellt.
ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); OR: Odds Ratio; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-18 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP präspezifiziert waren oder gemäß VerFO berichtet wurden (G-BA 2025c). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen als niedrig eingestuft (Tabelle 4-58).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
UE gesamt				
18/18 (100)	18/18 (100)	NE [NE; NE] NE	1,00 [NE; NE] NE	0,00 [NE; NE] NE
Schwere UE				
1/18 (5,6)	6/18 (33,3)	0,16 [0,02; 1,18] 0,0730	0,17 [0,02; 1,34] 0,0902	-27,78 [-52,88; -2,67] 0,0311
SUE				
3/18 (16,7)	4/18 (22,2)	0,73 [0,15; 3,65] 0,6991	0,75 [0,19; 3,03] 0,6781	-5,56 [-32,30; 21,19] 0,6756
UE, die zum Therapieabbruch führten				
0/18 (0)	0/18 (0)	Nicht zutreffend		
BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.				
Quelle: Sanofi 2026a				

Alle 36 Patienten berichteten mindestens ein UE. Schwere UE und SUE traten bei wenigen Patienten auf. Ihre Anzahl lag im Interventionsarm bei 1 (5,6 %) bzw. 3 Patienten (16,7 %) und damit niedriger als im Kontrollarm mit 6 (33,3 %) bzw. 4 Patienten (22,2 %). Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für schwere UE anhand des Effektschätzers RD statistisch signifikant zugunsten von Olipudase alfa + BSC aus. Im Behandlungsverlauf führten keine UE zum Therapieabbruch (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC und PT aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa+ BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
15/18 (83,3)	15/18 (83,3)	1,00 [0,19; 5,39] 1,0000	1,00 [0,74; 1,35] 1,0000	0,00 [-25,25; 25,25] 1,0000
Bronchitis				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Gastroenteritis				
2/18 (11,1)	2/18 (11,1)	1,00 [0,14; 6,91] 1,0000	1,00 [0,15; 6,79] 1,0000	0,00 [-21,29; 21,29] 1,0000
Nasopharyngitis				
8/18 (44,4)	6/18 (33,3)	1,56 [0,41; 5,98] 0,5191	1,33 [0,56; 3,16] 0,5030	11,1 [-21,70; 43,92] 0,4960
Infektion der oberen Atemwege				
6/18 (33,3)	4/18 (22,2)	1,68 [0,39; 7,21] 0,4880	1,50 [0,49; 4,61] 0,4683	11,11 [-19,00; 41,22] 0,4584
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
1/18 (5,6)	4/18 (22,2)	0,28 [0,04; 2,10] 0,2138	0,25 [0,03; 2,19] 0,2027	-16,67 [-39,40; 6,07] 0,1455
Anämie				
0/18 (0)	3/18 (16,7)	0,12 [0,01; 2,72] 0,1827	0,00 [0,00; NE] 0,9778	-16,67 [NE; NE] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Psychiatrische Erkrankungen				
4/18 (22,2)	6/18 (33,3)	0,60 [0,14; 2,57] 0,4880	0,67 [0,22; 2,05] 0,4683	-11,11 [-41,22; 19,00] 0,4584

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa+ BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Angst				
0/18 (0)	3/18 (16,7)	0,12 [0,01; 2,72] 0,1827	0,00 [0,00; NE] 0,9778	-16,67 [NE; NE] < 0,0001
Schlaflosigkeit				
2/18 (11,1)	3/18 (16,7)	0,67 [0,11; 4,11] 0,6662	0,67 [0,12; 3,75] 0,6363	-5,56 [-28,91; 17,80] 0,6318
Erkrankungen des Nervensystems				
13/18 (72,2)	9/18 (50,0)	2,45 [0,62; 9,71] 0,2006	1,44 [0,82; 2,54] 0,1937	22,22 [-9,93; 54,38] 0,1692
Schwindelgefühl				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001
Kopfschmerzen				
12/18 (66,7)	8/18 (44,4)	2,38 [0,62; 9,13] 0,2076	1,50 [0,80; 2,83] 0,2022	22,22 [-10,59; 55,03] 0,1777
Migräne				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001
Augenerkrankungen				
4/18 (22,2)	4/18 (22,2)	1,00 [0,22; 4,65] 1,0000	1,00 [0,28; 3,55] 1,0000	0,00 [-28,16; 28,16] 1,0000
Okuläre Hyperämie				
2/18 (11,1)	1/18 (5,6)	1,77 [0,20; 15,82] 0,6104	2,00 [0,18; 21,94] 0,5603	5,56 [-13,07; 24,18] 0,5485
Herzerkrankungen				
2/18 (11,1)	1/18 (5,6)	1,77 [0,20; 15,82] 0,6104	2,00 [0,18; 21,94] 0,5603	5,56 [-13,07; 24,18] 0,5485
Gefäßerkrankungen				
3/18 (16,7)	5/18 (27,8)	0,55 [0,12; 2,66] 0,4606	0,60 [0,16; 2,25] 0,4372	-11,11 [-39,02; 16,80] 0,4241

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa+ BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Hypotonie				
2/18 (11,1)	2/18 (11,1)	1,00 [0,14; 6,91] 1,0000	1,00 [0,15; 6,79] 1,0000	0,00 [-21,29; 21,29] 1,0000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
9/18 (50,0)	5/18 (27,8)	2,45 [0,62; 9,71] 0,2006	1,80 [0,73; 4,47] 0,1975	22,22 [-9,93; 54,38] 0,1692
Husten				
5/18 (27,8)	2/18 (11,1)	2,69 [0,49; 14,79] 0,2553	2,50 [0,53; 11,89] 0,2407	16,67 [-9,54; 42,88] 0,2050
Epistaxis				
2/18 (11,1)	1/18 (5,6)	1,77 [0,20; 15,82] 0,6104	2,00 [0,18; 21,94] 0,5603	5,56 [-13,07; 24,18] 0,5485
Schmerzen im Oropharynx				
3/18 (16,7)	1/18 (5,6)	2,63 [0,33; 21,23] 0,3629	3,00 [0,32; 28,37] 0,3274	11,11 [-9,84; 32,06] 0,2888
Rachenreizung				
2/18 (11,1)	0/18 (0)	5,61 [0,23; 136,58] 0,2900	NI	11,11 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
10/18 (55,6)	12/18 (66,7)	0,64 [0,17; 2,47] 0,5191	0,83 [0,48; 1,44] 0,5021	-11,11 [-43,92; 21,70] 0,4960
Abdominalschmerz				
3/18 (16,7)	3/18 (16,7)	1,00 [0,19; 5,39] 1,0000	1,00 [0,22; 4,55] 1,0000	0,00 [-25,25; 25,25] 1,0000
Oberbauchschmerzen				
3/18 (16,7)	3/18 (16,7)	1,00 [0,19; 5,39] 1,0000	1,00 [0,22; 4,55] 1,0000	0,00 [-25,25; 25,25] 1,0000
Obstipation				
2/18 (11,1)	0/18 (0)	5,61 [0,23; 136,58] 0,2900	NI	11,11 [NE; NE] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa+ BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe				
3/18 (16,7)	2/18 (11,1)	1,49 [0,24; 9,14] 0,6662	1,50 [0,27; 8,44] 0,6363	5,56 [-17,80; 28,91] 0,6318
Dyspepsie				
2/18 (11,1)	0/18 (0)	5,61 [0,23; 136,58] 0,2900	NI	11,11 [NE; NE] < 0,0001
Übelkeit				
3/18 (16,7)	8/18 (44,4)	0,28 [0,06; 1,26] 0,0977	0,37 [0,11; 1,24] 0,1052	-27,78 [-57,53; 1,97] 0,0663
Zahnschmerzen				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001
Erbrechen				
1/18 (5,6)	7/18 (38,9)	0,13 [0,02; 0,93] 0,0421	0,14 [0,02; 1,13] 0,0638	-33,33 [-59,13; -7,53] 0,0129
Leber- und Gallenerkrankungen				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
6/18 (33,3)	7/18 (38,9)	0,80 [0,21; 3,10] 0,7435	0,86 [0,35; 2,12] 0,7314	-5,56 [-38,04; 26,93] 0,7303
Pruritus				
0/18 (0)	3/18 (16,7)	0,12 [0,01; 2,72] 0,1827	0,00 [0,00; NE] 0,9778	-16,67 [NE; NE] < 0,0001
Ausschlag				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Hautläsion				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa+ BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
12/18 (66,7)	11/18 (61,1)	1,25 [0,32; 4,87] 0,7435	1,09 [0,65; 1,82] 0,7312	5,56 [-26,93; 38,04] 0,7303
Arthralgie				
4/18 (22,2)	3/18 (16,7)	1,37 [0,27; 6,89] 0,6991	1,33 [0,33; 5,39] 0,6781	5,56 [-21,19; 32,30] 0,6756
Rückenschmerzen				
2/18 (11,1)	4/18 (22,2)	0,49 [0,09; 2,80] 0,4208	0,50 [0,10; 2,54] 0,3919	-11,11 [-36,07; 13,85] 0,3721
Gelenkschwellung				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001
Schmerz in einer Extremität				
2/18 (11,1)	4/18 (22,2)	0,49 [0,09; 2,80] 0,4208	0,50 [0,10; 2,54] 0,3919	-11,11 [-36,07; 13,85] 0,3721
Brustschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffend				
3/18 (16,7)	3/18 (16,7)	1,00 [0,19; 5,39] 1,0000	1,00 [0,22; 4,55] 1,0000	0,00 [-25,25; 25,25] 1,0000
Myalgie				
3/18 (16,7)	0/18 (0)	8,35 [0,37; 189,64] 0,1827	NI	16,67 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
0/18 (0)	4/18 (22,2)	0,09 [0,00; 1,90] 0,1208	0,00 [0,00; NE] 0,9773	-22,22 [NE; NE] < 0,0001
Dysmenorrhö				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa+ BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
9/18 (50,0)	8/18 (44,4)	1,24 [0,33; 4,58] 0,7519	1,13 [0,55; 2,31] 0,7411	5,56 [-28,21; 39,32] 0,7402
Ermüdung				
1/18 (5,6)	3/18 (16,7)	0,38 [0,05; 3,06] 0,3629	0,33 [0,04; 3,15] 0,3274	-11,11 [-32,06; 9,84] 0,2888
Wärmegefühl				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Schmerz				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Fieber				
4/18 (22,2)	4/18 (22,2)	1,00 [0,22; 4,65] 1,0000	1,00 [0,28; 3,55] 1,0000	0,00 [-28,16; 28,16] 1,0000
Untersuchungen				
5/18 (27,8)	7/18 (38,9)	0,62 [0,16; 2,51] 0,5069	0,71 [0,27; 1,90] 0,4893	-11,11 [-42,82; 20,60] 0,4813
Bilirubin im Blut erhöht				
1/18 (5,6)	3/18 (16,7)	0,38 [0,05; 3,06] 0,3629	0,33 [0,04; 3,15] 0,3274	-11,11 [-32,06; 9,84] 0,2888
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
4/18 (22,2)	6/18 (33,3)	0,60 [0,14; 2,57] 0,4880	0,67 [0,22; 2,05] 0,4683	-11,11 [-41,22; 19,00] 0,4584
Kontusion				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001
Sturz				
0/18 (0)	3/18 (16,7)	0,12 [0,01; 2,72] 0,1827	0,00 [0,00; NE] 0,9778	-16,67 [NE; NE] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa+ BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Schmerzen während eines Eingriffs				
2/18 (11,1)	2/18 (11,1)	1,00 [0,14; 6,91] 1,0000	1,00 [0,15; 6,79] 1,0000	0,00 [-21,29; 21,29] 1,0000
Pro Patient konnten mehrere UE auf SOC- und PT-Ebene auftreten. BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); NI: Nicht interpretierbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2026a				

Für UE gesamt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigte sich auf SOC-Ebene für „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ anhand des Effektschätzers RD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olipudase alfa + BSC. Für weitere 10 der insgesamt 18 SOC mit UE ergaben sich numerische Vorteile, für 5 SOC numerische Nachteile für Olipudase alfa + BSC. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Augenerkrankungen“ berichteten in beiden Studienarmen jeweils gleich viele Patienten ein UE. Insgesamt traten 42 PT bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auf. Für 14 dieser PT wurde im jeweils anderen Studienarm kein Ereignis beobachtet. Anhand des Effektschätzers RD fielen die Unterschiede für die PT „Anämie“, „Angst“, „Schwindel“, „Migräne“, „Zahnschmerzen“, „Pruritus“, „Gelenkschwellung“, „Dysmenorrhö“, „Kontusion“ und „Sturz“ statistisch signifikant zugunsten von Olipudase alfa + BSC, für die PT „Rachenreizung“, „Obstipation“, „Dyspepsie“ und „Myalgie“ statistisch signifikant zuungunsten von Olipudase alfa + BSC aus. Für den PT „Erbrechen“ zeigten sich bei einem Patienten (5,6 %) im Interventionsarm und 7 Patienten (38,9 %) im Kontrollarm anhand der Effektschätzer OR und RD statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa + BSC.

Zusammenfassend überwogen die numerischen Vorteile für Olipudase alfa + BSC die numerischen Nachteile. Klinisch relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben sich aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an UE nicht (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Appendizitis				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Zellulitis				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Virale Gastritis				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Leberabszess				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Peritonitis				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Anämie				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Kopfschmerzen				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Synkope				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Gefäßerkrankungen				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Hämorrhagischer Schock				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001
Epistaxis				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Pleuraerguss				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Leber- und Gallenerkrankungen				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Leberblutung				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Schmerz in einer Extremität				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Nierenversagen				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Ovarialzyste				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Pro Patient konnten mehrere schwere UE auf SOC- und PT-Ebene auftreten. BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); NI: Nicht interpretierbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2026a				

Für schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, fanden sich Ereignisse in 9 SOC. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigte sich ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa + BSC. Für die übrigen SOC ergaben sich anhand des Effektschätzers RD statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa + BSC. Ausnahme war die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, für die der Effektschätzer RD einen statistisch signifikanten Nachteil für Olipudase alfa + BSC erkennen ließ. Die Anzahl der Patienten mit schweren UE in den einzelnen SOC lag bei 15. Für alle PT zeigten sich anhand des Effektschätzers RD statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen, die für 3 PT zuungunsten und für die übrigen 12 PT zugunsten von Olipudase alfa + BSC ausfielen.

Für die meisten SOC und PT wurden im Interventionsarm keine Patienten mit schweren UE berichtet. Daraus ergab sich für die Mehrzahl der PT ein numerischer Vorteil für Olipudase alfa + BSC, der aufgrund der insgesamt niedrigen Anzahl an Patienten mit schweren UE im Hinblick auf klinische Relevanz nicht beurteilbar war (Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
1/18 (5,6)	2/18 (11,1)	0,57 [0,06; 5,06] 0,6104	0,50 [0,05; 5,48] 0,5603	-5,56 [-24,18; 13,07] 0,5485
Appendizitis				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Zellulitis				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Virale Gastritis				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Leberabszess				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Peritonitis				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Anämie				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems				
1/18 (5,6)	1/18 (5,6)	1,00 [0,09; 11,28] 1,0000	1,00 [0,06; 16,33] 1,0000	0,00 [-15,52; 15,52] 1,0000
Synkope				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Transitorische ischämische Attacke				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Gefäßerkrankungen				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Hämorrhagischer Schock				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
0/18 (0)	2/18 (11,1)	0,18 [0,01; 4,35] 0,2900	0,00 [0,00; NE] 0,9785	-11,11 [NE; NE] < 0,0001
Epistaxis				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Pleuraerguss				
0/18 (0)	1/18 (5,6)	0,32 [0,01; 9,04] 0,5002	0,00 [0,00; NE] 0,9796	-5,56 [NE; NE] < 0,0001
Leber- und Gallenerkrankungen				
1/18 (5,6)	1/18 (5,6)	1,00 [0,09; 11,28] 1,0000	1,00 [0,06; 16,33] 1,0000	0,00 [-15,52; 15,52] 1,0000
Leberblutung				
1/18 (5,6)	1/18 (5,6)	1,00 [0,09; 11,28] 1,0000	1,00 [0,06; 16,33] 1,0000	0,00 [-15,52; 15,52] 1,0000

Olipudase alfa + BSC	Placebo + BSC	Olipudase alfa + BSC versus Placebo + BSC		
n/N (%)	n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Fraktur einer unteren Extremität				
1/18 (5,6)	0/18 (0)	3,17 [0,11; 90,99] 0,5002	NI	5,56 [NE; NE] < 0,0001
Pro Patient konnten mehrere SUE auf SOC- und PT-Ebene auftreten. BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); NI: Nicht interpretierbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2026a				

Für 7 SOC wurden SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigte sich ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter, Vorteil für Olipudase alfa. Für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Leber- und Gallenerkrankungen“ trat in beiden Studienarmen jeweils ein SUE auf. Die Unterschiede zwischen Interventionsarm und Kontrollarm fielen anhand des Effektschätzers RD für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Gefäßerkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ statistisch signifikant zugunsten von Olipudase alfa + BSC und für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ statistisch signifikant zuungunsten von Olipudase alfa + BSC aus. Die Anzahl der Patienten mit SUE in den einzelnen SOC lag bei 12. Für 4 PT unterschieden sich die Studienarme anhand des Effektschätzers statistisch signifikant zuungunsten und für 8 PT zugunsten von Olipudase alfa + BSC voneinander. Für den PT „Leberblutung“ berichtete jeweils ein Patient pro Studienarm ein SUE.

Im Interventionsarm traten sowohl auf SOC- als auch auf PT-Ebene deutlich weniger Patienten mit SUE auf als im Kontrollarm. Daraus ergab sich für die Mehrzahl der PT ein numerischer Vorteil für Olipudase alfa + BSC, dessen klinische Relevanz aufgrund der insgesamt niedrigen Anzahl an Patienten mit SUE nicht beurteilbar war (Tabelle 4-62).

Zur Bestätigung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Olipudase alfa + BSC werden ergänzend die Ergebnisse aus PAP und ETP dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte während PAP und ETP (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Olipudase alfa/Olipudase alfa + BSC (N = 18)	Placebo/Olipudase alfa + BSC (N = 17)
UE gesamt, n (%)	18 (100)	17 (100)
Schwere UE, n (%)	3 (16,7)	4 (23,5)
SUE, n (%)	7 (38,9)	6 (35,3)
UE, die zum Therapie-abbruch führten, n (%)	0 (0)	2 (11,8)
Es wurden alle sicherheitsrelevanten Endpunkte berücksichtigt, die während oder nach der ersten Infusion von Olipudase alfa auftraten. BSC: Best Supportive Care; ETP: Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2024b		

Im Rahmen der ETP traten bei weiteren Patienten schwere UE und SUE auf, die bei 2 Patienten aus dem Kontrollarm zum Therapieabbruch führten (Tabelle 4-63). Insgesamt zeigt Olipudase alfa in Kombination mit BSC ein gutes Langzeitsicherheitsprofil.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

In die Studie ASCEND wurden insgesamt 36 Patienten eingeschlossen mit jeweils 18 Patienten pro Studienarm. Da die resultierenden Subgruppen für keines der vom G-BA vorgesehenen Merkmale (Geschlecht, Krankheitsschwere – in Form einer Milzvergrößerung zu Baseline – sowie Zentrums- und Ländereffekte) jeweils mindestens 10 Patienten umfassten (Tabelle 4-14

und Tabelle 4-15), wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet. Eine Alterskategorisierung ist im Rahmen der Erkrankung ASMD nicht zielführend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-64 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-70 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-73: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls. Datenschnitt	Therapiearme
ASCEND-Peds	ja	ja	abgeschlossen	64 Wochen	Olipudase alfa
LTS13632	nein	ja	abgeschlossen	etwa 10 Jahre	Olipudase alfa

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-73 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-73 entsprechen dem Stand vom 05. März 2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-73 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-74: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

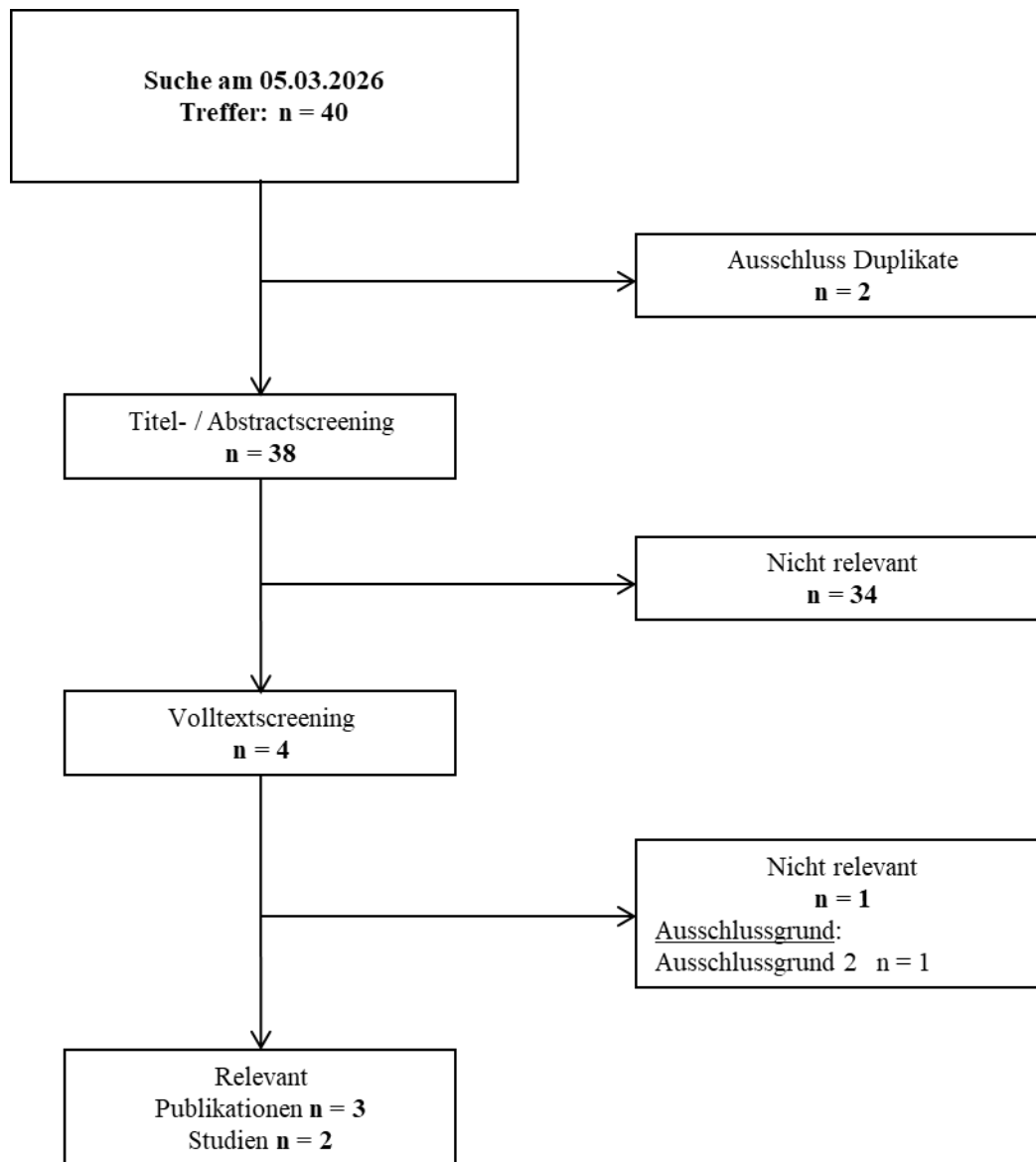


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen Literaturrecherche vom 05. März 2026 wurde neben direkt vergleichenden Studien auch nach einarmigen, pädiatrischen Studien gesucht. Nach dem Ausschluss der Duplikate verblieben 38 Treffer für das Titel-/Abstract-Screening. Hierbei wurden 34 Treffer als nicht relevant eingestuft, während 4 Publikationen im Volltext geprüft wurden. Im Ergebnis wurden 3 Publikationen identifiziert, die sich auf die in diesem Dossier dargestellte Studie ASCEND-Peds (Diaz 2021) sowie die Langzeitstudie LTS13632 (Diaz 2022; Scarpa 2025) beziehen. Das Flussdiagramm des Selektionsprozesses für nicht

vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-6 angeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-73) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-75: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ASCEND-Peds NCT022902654 2014-003198-40	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022) EU-CTR (EU-CTR 0000b)	ja	ja	abgeschlossen
LTS13632 NCT02004704 2013-000051-40	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2024a) EU-CTR (EU-CTR 0000a)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trial Register; NCT: National Clinical Trail.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-75 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-75 entsprechen dem Stand vom 05. März 2026.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-73) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-76: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
ASCEND-Peds, LTS13632 ^b	Dossier - Vorgangsnummer 2022-10-01-D-869: Nutzenbewertung G-BA (G-BA 2023b) Beschluss (G-BA 2023a) Tragende Gründe zum Beschluss (G-BA 2023d)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses b: Im Beschluss des G-BA nicht angeführt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen in Tabelle 4-76 entsprechen dem Stand vom 05. März 2026.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-77: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
ASCEND-Peds	ja	ja	nein	ja (Sanofi 2020a)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2022) EU-CTR (EU-CTR 0000b)	ja (Diaz 2021)
LTS13632	nein	ja	nein	ja (Sanofi 2024a)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2024a) EU-CTR (EU-CTR 0000a)	ja (Diaz 2022; Scarpa 2025)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Zitat der Studienregistereinträge d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses EU-CTR: European Union Clinical Trials Register.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-78: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ASCEND-Peds	Einarmig, offen, Dosisescalation, Phase I/II	Pädiatrische Patienten im Alter < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Olipudase alfa (n = 20)	<u>Screening-Phase:</u> Bis zu 60 Tage <u>Behandlungsphase:</u> 64 Wochen <u>Nachbeobachtung:</u> bis zu 37 Tage ^a <u>Studienende:</u> 09. Dezember 2019	6 Zentren in 6 Ländern: Brasilien, Frankreich, Deutschland, Italien, UK, USA 05/2015–12/2019	<u>Primäre Endpunkte:</u> Sicherheit und Verträglichkeit <u>Sekundäre (explorative) Endpunkte:</u> Milz- und Leber- volumen, DL _{CO} , Körpergröße (z-Score), PedsQL
LTS13632	Einarmig, offen, Langzeitstudie, Phase II	Pädiatrische und erwachsene Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B, die zuvor an einer anderen Studie mit Olipudase alfa teilgenommen haben	Olipudase alfa (n = 25): Erwachsene Patienten (n = 5) Pädiatrische Patienten (n = 20) ^b	<u>Screening-Phase:</u> entfällt <u>Behandlungsphase:</u> ≥ 3 Jahre <u>Nachbeobachtung:</u> 2–3 Wochen nach EOT (Visite) 30–37 Tage nach EOT (Telefonkontakt)	9 Zentren in 7 Ländern: Belgien, Brasilien, Frankreich, Deutschland, Italien, UK, USA Pädiatrische Patienten: dieselben Zentren wie in ASCEND-Peds 12/2013–09/2023	<u>Primäre Endpunkte:</u> Langzeitsicherheit und -verträglichkeit <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Langzeitwirksamkeit Im Dossier werden ausschließlich die Endpunkte Milzvolumen sowie Langzeitsicherheit und -verträglichkeit ergänzend berücksichtigt.

a: Nicht zutreffend, da alle Patienten nach Abschluss der Studie ASCEND-Peds in Studie LTS13632 wechselten

b: Es handelt sich um dieselben Patienten, die zuvor an der Studie ASCEND-Peds teilgenommen haben

ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); EOT: Behandlungsende (End of Treatment); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Olipudase alfa	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.	
ASCEND-Peds	64 Wochen: Olipudase alfa 3,0 mg/kg i.v., q2w	Dosissteigerung über 16 Wochen gemäß Fachinformation Hospitalisierung vor bis 24 Stunden nach Infusion während Dosisescalation Ungefähre Infusionsdauer: von 18 Minuten bei 0,03 mg/kg bis 220 Minuten bei 3,0 mg/kg	
LTS13632	≥ 3 Jahre: Olipudase alfa 3,0 mg/kg i.v., q2w	Die 20 pädiatrischen Patienten erhielten Olipudase alfa über folgende Zeiträume:	
		Behandlungsdauer	Olipudase alfa, n (%)
		≥ 4 – < 5 Jahre	7 (35,0)
		≥ 5 – < 6 Jahre	3 (15,0)
		≥ 6 – < 7 Jahre	4 (20,0)
		> 7 Jahre	6 (30,0)
i.v.: Intravenös; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; q2w: Alle 2 Wochen. Quelle: Sanofi 2020a, 2024a; Sanofi 2026b			

Tabelle 4-80: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation – weitere Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Alter zu Woche 0, Tag 1 (Jahre)				
MW (SD)	14,84 (2,22)	8,69 (1,69)	3,77 (1,44)	8,20 (4,39)
Median	14,80	8,72	3,75	7,99
(Min : Max)	(12,32 : 17,46)	(6,00 : 11,52)	(1,49 : 5,57)	(1,49 : 17,46]
Geschlecht, n (%)				
Männlich	3 (75)	4 (44)	3 (43)	10 (50)
Weiblich	1 (25)	5 (56)	4 (57)	10 (50)
Körpergewicht (kg)				
MW (SD)	40,60 (9,65)	22,76 (3,85)	14,33 (3,05)	23,38 (10,80)
Median	41,45	21,60	14,50	20,70
(Min : Max)	(28,0 : 51,5)	(19,2 : 31,9)	(9,9 : 18,4)	(9,9 : 51,5)

Merkmal	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Körpergröße (cm)				
n	4	9	6	19
MW (SD)	148,90 (14,50)	118,03 (8,679)	94,48 (9,37)	117,09 (22,12)
Median	154,50	116,40	93,75	116,00
(Min : Max)	(127,8 : 158,8)	(104,5 : 135,0)	(84,4 : 106,0)	(84,4 : 158,8)
BMI (kg/m²)				
n	4	9	6	19
MW (SD)	18,08 (1,76)	16,29 (1,16)	16,88 (1,58)	16,85 (1,52)
Median	17,75	16,30	16,60	16,50
(Min : Max)	(16,4 : 20,4)	(14,9 : 17,9)	(14,9 : 19,2)	(14,9 : 20,4)
Körpergröße (z-Score)				
MW (SD)	-2,28 (0,96)	-2,18 (0,96)	-2,02 (0,73)	-2,14 (0,84)
Median	-2,00	-2,02	-1,69	-1,99
(Min : Max)	(-3,62 : -1,51)	(-3,75 : -0,98)	(-3,32 : -1,25)	(-3,75 : -0,98)
Abstammung, n (%)				
Weiß	3 (75)	7 (78)	7 (100)	17 (85)
Asiatisch	1 (25)	1 (11)	0 (0)	2 (10)
Andere	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (5)
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0 (0)	0 (0)	1 (14)	1 (5)
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch	4 (100)	9 (100)	6 (86)	19 (95)
Herkunft, n (%)				
Aschkenasisch-jüdisch	0 (0)	2 (22)	0 (0)	2 (10)
Türkisch	0 (0)	1 (11)	0 (0)	1 (5)
Andere	2 (50)	4 (44)	6 (86)	12 (60)
Unbekannt	2 (50)	2 (22)	1 (14)	5 (25)
Geografische Region, n (%)				
Europa ^a	4 (100)	5 (56)	3 (43)	12 (60)
Nicht Europa ^b	0 (0)	4 (44)	4 (57)	8 (40)
a: Zusammengefasst aus Deutschland, Frankreich, Italien, Vereinigtes Königreich b: Zusammengefasst aus Brasilien, Vereinigte Staaten von Amerika BMI: Body-Mass-Index; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; SD: Standardabweichung (Standard Deviation). Quelle: Sanofi 2020a, 2020c				

Tabelle 4-81: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Alter bei ASMD-Diagnose (Jahre)	2,12 (0,71)	3,36 (3,36)	1,55 (1,20)	2,48 (2,45)
MW (SD)	1,99	2,84	1,18	1,93
Median (Min : Max)	(1,42 : 3,09)	(0,02 : 11,09)	(0,21 : 3,10)	(0,02 : 11,09)
ASM-Aktivität in peripheren Leukozyten (nmol/h/mg)				
n	4	9	6	19
MW (SD)	0,21 (0,09)	0,13 (0,06)	0,10 (0,07)	0,14 (0,08)
Median (Min : Max)	0,23 (0,09 : 0,30)	0,13 (0,00 : 0,20)	0,09 (0,03 : 0,22)	0,12 (0,00 : 0,30)
Milzstatus, n (%)				
Intakte Milz	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Milzvolumen, n (%)				
Schwere Splenomegalie (> 15 MN)	1 (25,0)	5 (55,6)	6 (85,7)	12 (60,0)
Milzvolumen (MN)				
MW (SD)	16,56 (9,08)	19,34 (11,40)	19,90 (4,88)	18,98 (8,77)
Median (Min : Max)	13,60 (9,22 : 29,81)	15,22 (7,37 : 36,43)	18,15 (14,13 : 28,38)	16,80 (7,37 : 36,43)
Prognostizierte DL _{CO} ^a , (%)				
n	3	6	0	9
MW (SD)	53,43 (23,43)	55,48 (10,13)		54,79 (14,23)
Median (Min : Max)	61,68 (27,0 : 71,6)	57,51 (43,0 : 70,0)	NE	57,84 (27,0 : 71,6)
Prognostizierte DL _{CO} ^a , n (%)				
n	3	6	0	9
Stark reduziert (< 40 %)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)
Lebervolumen (MN)				
MW (SD)	2,28 (0,60)	2,73 (0,79)	2,76 (0,78)	2,65 (0,74)
Median (Min : Max)	2,18 (1,69 : 3,08)	2,51 (1,76 : 4,19)	2,56 (1,87 : 3,89)	2,49 (1,69 : 4,19)
CHIT1-Genotyp, n (%)				
Normal / 2 funktionale Allele	2 (50,0)	4 (44,4)	4 (57,1)	10 (50,0)
Heterozygote Mutation / 1 funktionales Allel	2 (50,0)	4 (44,4)	3 (42,9)	9 (45,0)
Homozygote Mutation / 2 nicht-funktionale Allele	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (5,0)
SMPD1-Genotyp, n (%)				
Heterozygot für Arg610del	1 (25,0)	3 (33,3)	2 (28,6)	6 (30,0)
Andere Mutationen	3 (75,0)	6 (66,7)	5 (71,4)	14 (70,0)
a: Adjustiert für Hämoglobin				

Merkmal	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
ASM: Saure Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase); ASMD: Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency); <i>CHIT1</i> : <i>Chitotriosidase 1</i> ; DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); Max: Maximum; Min: Minimum; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); <i>SMPD1</i> : <i>Sphingomyelin Phosphodiesterase 1</i> . Quelle: Sanofi 2020a				

Alle pädiatrischen Patienten erhielten unterstützende Begleitmedikation im Sinne von BSC (Tabelle 4-82). Zur Ergebnisdarstellung der patientenrelevanten Endpunkte in Abschnitt 4.3.2.3.3 wird BSC der Behandlung mit Olipudase alfa hinzugefügt und die Intervention entsprechend mit Olipudase alfa + BSC bezeichnet. Alle pädiatrischen Patienten wurden in der Langzeitstudie LTS13632 mit Begleitmedikation entsprechend der in Tabelle 4-82 gelisteten ATC-Klassifikation weiter behandelt (Sanofi 2024a). Die Studienmedikation in den Studien der pädiatrischen ASMD-Patienten war somit mit der in der Studie ASCEND bei erwachsenen ASMD-Patienten eingesetzten vergleichbar (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-82: Begleitmedikation im Sinne von BSC in der Studie ASCEND-Peds

ATC-Code und ATC-Bedeutung	Olipudase alfa		
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)
Patienten mit Begleitmedikation, n (%)	4 (100,0)	9 (100,0)	7 (100,0)
N: Nervensystem, n (%)	3 (75,0)	7 (77,8)	7 (100,0)
A: Alimentäres System und Stoffwechsel, n (%)	3 (75,0)	5 (55,6)	6 (85,7)
C: Kardiovaskuläres System, n (%)	1 (25,0)	3 (33,3)	2 (28,6)
D: Dermatika, n (%)	0 (0,0)	6 (66,7)	6 (85,7)
R: Respirationstrakt, n (%)	3 (75,0)	8 (88,9)	7 (100,0)
A: Alimentäres System und Stoffwechsel / A07: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva, n (%)	3 (75,0)	8 (88,9)	5 (71,4)
B: Blut und blutbildende Organe, n (%)	2 (50,0)	4 (44,4)	5 (71,4)
M: Muskel- und Skelettsystem, n (%)	3 (75,0)	6 (66,7)	5 (71,4)
V: Varia, n (%)	1 (25,0)	3 (33,3)	3 (42,9)
P: Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien, n (%)	0 (0,0)	(0,0)	2 (28,6)
G: Urogenitalsystem und Sexualhormone, n (%)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
S: Sinnesorgane, n (%)	1 (25,0)	3 (33,3)	2 (28,6)
H: Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline, n (%)	0 (0,0)	2 (22,2)	3 (42,9)
L: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BSC: Best Supportive Care; PAP: Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period). Quelle: Sanofi 2021b; WIdO 2025			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie ASCEND-Peds

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B.

Studienpopulation

Die Eignung der Patienten zur Studienteilnahme wurde während der Screening-Phase anhand der Anzahl an peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten, in Verbindung mit der klinischen Diagnose einer ASMD beurteilt. Bei der Rekrutierung wurde nicht zwischen ASMD Typ A/B oder Typ B unterschieden, Typ A war ausgeschlossen. Die Patienten mussten darüber hinaus ein Milzvolumen ≥ 5 MN und einen z-Score der Körpergröße von ≤ -1 aufweisen. Die Patienten wurden sequenziell in 3 Alterskohorten aufgenommen, beginnend mit Jugendlichen (12 – < 18 Jahre), danach Kinder (6 – < 12 Jahre), zum Schluss Kleinkinder (0 – < 6 Jahre). Es wurden insgesamt 20 Patienten rekrutiert, die sich auf die Alterskohorten aufteilten: 4 Jugendliche, 9 Kinder und 7 Kleinkinder. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81 zu entnehmen.

Studiendesign

Die Studiendauer pro Patient betrug etwa 73 Wochen, bestehend aus einer bis zu 60 Tage andauernden Screening-Phase und einer 64-wöchigen Behandlungsphase.

Die Dosis von Olipudase alfa wurde gemäß den Angaben in der Fachinformation, beginnend mit 0,03 mg/kg i.v. q2w, schrittweise auf maximal 3,0 mg/kg i.v. zu Beginn von Woche 16 (empfohlene Erhaltungsdosis) erhöht (Sanofi 2025).

Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die letzte Visite des letzten Patienten fand am 09. Dezember 2019 statt. Die im Studienbericht vom 07. August 2020 enthaltenen Daten werden für die Darstellung der Endpunktergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3.3 herangezogen. Alle Patienten komplettierten die Studie und wechselten anschließend in die offene Langzeitstudie LTS13632. Die gemäß neuer Formatvorlage des G-BA erforderliche Ergänzung zu

verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation entfällt, da die Patienten im Rahmen der Studie LTS13632 weiter Olipudase alfa erhielten.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung basiert die Analyse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte auf der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste, N = 20. In der Studie ASCEND-Peds wurden die Wirksamkeitsparameter für die mITT-Population erhoben, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Da alle Patienten im Rahmen der Studie behandelt waren, entsprach die mITT-Population der ITT-Population. In Abschnitt 4.3.2.3.3 werden die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte somit für die ITT-Population dargestellt.

Die Analysen der Nebenwirkungen basierten auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle aufgenommenen Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten. Die Sicherheitspopulation war somit identisch mit der ITT-Population.

Primärer Endpunkt der Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit von Olipudase alfa, die anhand der UE abgebildet wird. Als explorative Wirksamkeitsparameter wurden u. a. die prozentuale Veränderung des Milz- und Lebertumors sowie der DLco, Körpergröße (z-Score) sowie die PedsQL-Fragebögen zur Eigen- und Fremdbewertung von Gesundheitsstatus und gesundheitsbezogener Lebensqualität analysiert. Zur Bestätigung des andauernden Behandlungseffekts werden ergänzend zu den Ergebnissen der Studie ASCEND-Peds die Ergebnisse zur prozentualen Veränderung des Milztumors sowie zur Langzeitsicherheit und -verträglichkeit aus der Langzeitstudie LTS13632 berücksichtigt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie ASCEND-Peds wurden insgesamt 90 % der Patienten in westlichen Ländern rekrutiert und behandelt. Da ASMD eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung ist, deren krankheitsverursachende Faktoren bereits mit der Geburt vorliegen, besitzen weder Alter noch Geschlecht einen Einfluss auf die Prävalenz. Im Rahmen der Studie erfolgte die Verabreichung von Olipudase alfa entsprechend der Zulassung (Sanofi 2026b). Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	--- ^a
LTS13632	--- ^a	nein	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-83 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Studien ASCEND-Peds und LTS13632 entfällt, da es sich um nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien handelt. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population, die alle aufgenommenen Patienten umfasste. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen Sicherheit
ASCEND-Peds	Mortalität ^a	Prozentuale Veränderung des Milzvolumens Prozentuale Veränderung der DL _{CO} Prozentuale Veränderung des Lebervolumens Veränderung der Körpergröße (z-Score) PedsQL-MFS PedsQL-PPQ	PedsQL-GCS	UE gesamt Schwere UE SUE Therapieabbruch aufgrund von UE
LTS13632	Mortalität ^a	Prozentuale Veränderung des Milzvolumens	---	UE gesamt Schwere UE SUE Therapieabbruch aufgrund von UE
a: Beurteilung anhand von UE mit Todesfolge DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-GCS: PedsQL-Generic Core Scales; PedsQL-MFS: PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale; PedsQL-PPQ: PedsQL-Pediatric Pain Questionnaire; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.				

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Die Beurteilung der Mortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erfasst wurden. Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten.
LTS13632	Operationalisierung wie vorstehend
UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
LTS13632	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ASCEND-Peds und LTS13632 handelt es sich um nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen (Studien ASCEND-Peds und LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC			
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Todesfälle, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Quelle: Sanofi 2020a, 2024a				

Weder in der Studie ASCEND-Peds noch in der anschließenden Langzeitstudie LTS13632 traten im Studienverlauf Todesfälle auf.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Mortalität auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Milzvolumens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Das Milzvolumen wurde mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet. Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. In Anlehnung an die Erwachsenenpopulation wurde auch für die pädiatrischen Patienten eine Verringerung des Milzvolumens um mindestens 30 % als Responsekriterium festgelegt. Die Ergebnisse werden zum einen als Verbesserung um ≥ 30 % zu Woche 52 berichtet. Neben Anzahl und prozentualen Anteil der Patienten wird der Median mit Min und Max berechnet. Zum anderen werden die Ergebnisse als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
LTS13632	Zur Bestätigung des Langzeiteffekts werden die Ergebnisse als prozentuale Veränderung des Milzvolumens von Monat 18–96 gegenüber Baseline, d. h., vor der 1. Infusion in der Studie ASCEND-Peds, anhand eines ANCOVA-Modells analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ANCOVA: Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; Max: Maximum; Min: Minimum; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
LTS13632	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ASCEND-Peds und LTS13632 handelt es sich um nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Verbesserung des Milzvolumens (MN) um ≥ 30 % zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC							
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)		Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)		Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)		Gesamt (N = 20)	
n/N (%)	Median (Min : Max)	n/N (%)	Median (Min : Max)	n/N (%)	Median (Min : Max)	n/N (%)	Median (Min : Max)
4/4 (100,0)	46,9 (44,2 : 49,9)	8/9 (88,9)	47,7 (22,9 : 59,3)	7/7 (100,0)	59,2 (44,5 : 61,5)	19/20 (95,0)	49,0 (22,9 : 61,5)
Ergebnisse eigene Berechnung. Der Median basiert auf den prozentualen Verbesserungen aller Patienten, nicht nur der ≥ 30 %-Responder. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis. Quelle: Sanofi 2020b							

Das Milzvolumen ging bei 19 der 20 Patienten (95,0 %) zu Woche 52 um mindestens 30 % gegenüber dem Baseline-Wert zurück und steht damit in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der erwachsenen Patienten in der Studie ASCEND (94,4 %) (Tabelle 4-24). Die mediane Verbesserung in der Gesamtpopulation betrug 49,0 % mit der deutlichsten Reduktion um 59,2 % in der Alterskohorte der Kleinkinder (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
4	16,56 (9,08)	-46,94 (1,65) [-54,01; -39,86] 0,0012	9	19,34 (11,40)	-46,04 (3,61) [-54,56; -37,51] < 0,0001	7	19,90 (4,88)	-54,59 (2,77) [-61,71; -47,47] < 0,0001	20	18,98 (8,77)	-49,21 (1,99) [-53,39; -45,04] < 0,0001
a: Basierend auf einer Regression der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

In allen 3 Alterskohorten verringerte sich das Milzvolumen in Woche 52 im Vergleich zum Baseline-Wert signifikant. Bereits zu Woche 26 zeigte sich bei einem Großteil der Patienten eine deutliche Verringerung des Milzvolumens (Abbildung 4-7). Die prozentualen Verbesserungen sind sowohl zwischen den Alterskohorten (Tabelle 4-91) als auch mit denen der erwachsenen Patientenpopulation gleichgerichtet und im Ausmaß vergleichbar (Tabelle 4-25).

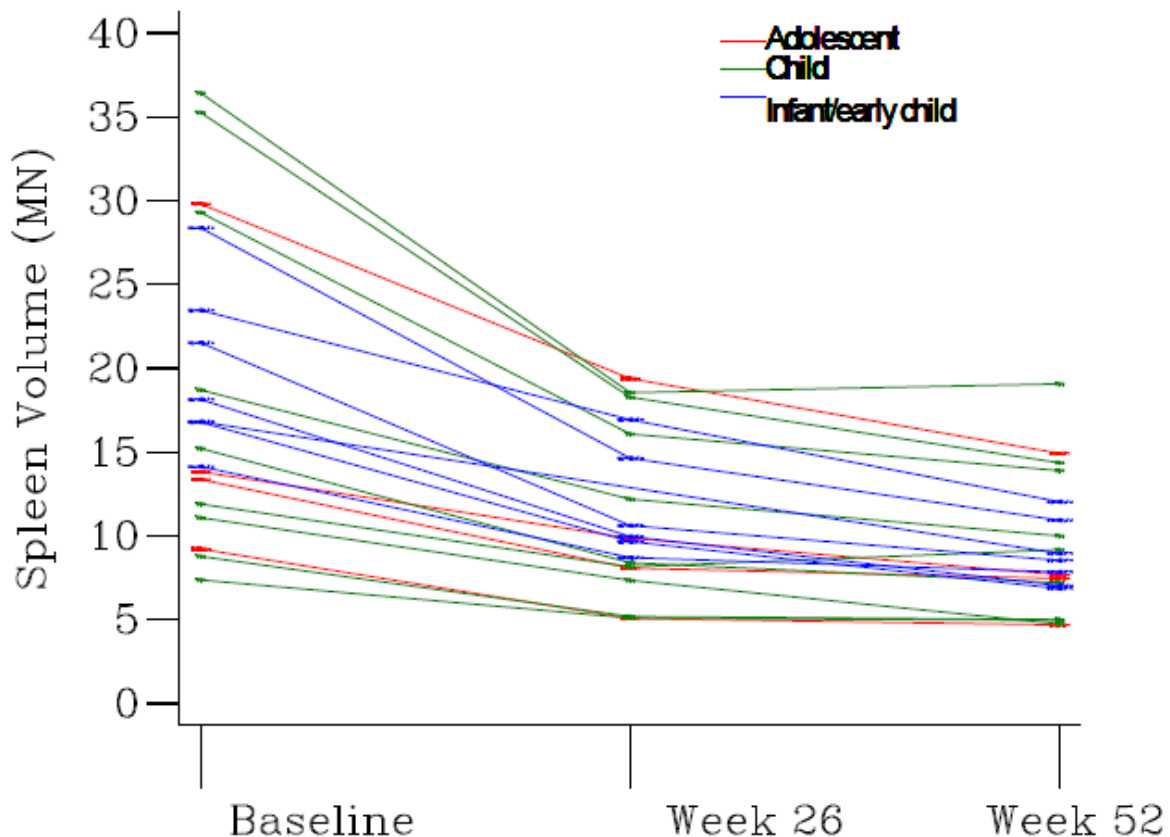


Abbildung 4-7: Longitudinalplot für die patientenindividuelle Veränderung des Milzvolumens (MN) aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ITT: Intention to treat; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal).

Quelle: Sanofi 2020b

Zur Bestätigung des Langzeiteffekts von Olipudase alfa auf den Rückgang des Milzvolumens werden ergänzend die Ergebnisse aus der Langzeitstudie LTS13632, in die alle pädiatrischen Patienten aus der Studie ASCEND-Peds wechselten, dargestellt.

Tabelle 4-92: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen (Studie LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
Baseline											
4	16,56 (9,08)		9	19,34 (11,40)		7	19,90 (4,88)		20	18,98 (8,77)	
Monat 18											
4	7,92 (3,88)	-51,17 (2,29) [-61,04; -41,30] 0,0020	9	8,26 (4,10)	-53,93 (2,81) [-60,58; -47,29] < 0,0001	7	7,89 (1,68)	-59,67 (2,31) [-65,62; -53,72] < 0,0001	20	8,06 (3,22)	-55,39 (1,59) [-58,72; -52,05] < 0,0001
Monat 24											
4	7,00 (3,56)	-57,38 (2,14) [-66,61; -48,16] 0,0014	9	7,61 (4,19)	-58,60 (3,31) [-66,42; -50,77] < 0,0001	6	6,62 (1,38)	-66,76 (2,31) [-73,19; -60,34] < 0,0001	19	7,17 (3,27)	-60,92 (1,88) [-64,89; -56,95] < 0,0001
Monat 30											
4	6,44 (3,01)	-60,02 (1,67) [-67,20; -52,84] 0,0008	8	7,36 (3,93)	-61,09 (2,76) [-67,85; -54,34] < 0,0001	6	6,17 (1,21)	-69,13 (1,97) [-74,60; -63,65] < 0,0001	18	6,76 (2,95)	-63,53 (1,60) [-66,92; -60,15] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
Monat 36											
4	5,60 (2,83)	-65,61 (2,43) [-76,09; -55,14] 0,0014	8	6,44 (3,65)	-66,79 (2,22) [-72,21; -61,36] < 0,0001	5	6,23 (1,93)	-69,72 (3,94) [-82,26; -57,17] 0,0004	17	6,18 (2,89)	-67,37 (1,47) [-70,50; -64,24] < 0,0001
Monat 48											
4	5,06 (2,20)	-68,32 (1,04) [-72,81; -63,84] 0,0002	6	5,43 (2,86)	-71,44 (1,58) [-75,83; -67,05] < 0,0001	3	5,09 (2,16)	-72,36 (4,58) [-130,60; -14,13] 0,0403	13	5,24 (2,33)	-70,69 (1,13) [-73,19; -68,20] < 0,0001
Monat 54											
0			1	2,25 (NE)	-79,70 (0,00) [NE; NE] NE	0			1	2,25 (NE)	-79,70 (0,00) [NE; NE] NE
Monat 60											
4	4,46 (1,55)	-71,00 (2,47) [-81,63; -60,36] 0,0012	4	4,91 (3,37)	-70,88 (7,71) [-104,05; -37,72] 0,0116	2	4,20 (0,92)	-78,89 (0,00) [NE; NE] NE	10	4,59 (2,18)	-72,53 (2,73) [-78,83; -66,24] < 0,0001

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
Monat 66											
1	6,20 (NE)	-79,20 (0,00) [NE; NE] NE	0			0			1	6,20 (NE)	-79,20 (0,00) [NE; NE] NE
Monat 72											
4	3,81 (1,27)	-74,95 (2,66) [-86,40; -63,50] 0,0013	3	4,34 (3,43)	-73,80 (8,56) [-182,56; 34,97] 0,0735	1	5,45 (NE)	-80,80 (0,00) [NE; NE] NE	8	4,22 (2,09)	-75,25 (2,49) [-81,35; -69,15] < 0,0001
Monat 84											
4	3,65 (1,16)	-76,04 (1,97) [-84,52; -67,56] 0,0007	3	4,04 (2,93)	-74,93 (7,17) [-165,97; 16,11] 0,0607	0			7	3,82 (1,89)	-75,56 (2,37) [-81,65; -69,47] < 0,0001
Monat 96											
3	3,96 (1,37)	-74,72 (3,02) [-113,03; -36,40] 0,0257	0			0			3	3,96 (1,37)	-74,72 (3,02) [-113,03; -36,40] 0,0257
a: Basierend auf einem ANCOVA-Modell mit prozentualer Veränderung gegenüber Baseline = Baseline-Wert. Der p-Wert gibt an, ob die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline statistisch signifikant von Null verschieden ist.											

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD)	%-Änderung gegenüber Baseline LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2024c											

Das Milzvolumen nahm in allen Alterskohorten im Verlauf der Langzeitbehandlung kontinuierlich, in einem klinisch relevanten Ausmaß und statistisch signifikant, gegenüber Baseline ab. Die Verbesserungen gegenüber dem Baseline-Wert aus der Studie ASCEND-Peds betrugen in der Gesamtpopulation zwischen 55,39 % zu Monat 18 und 70,69 % zu Monat 48. Die nach Monat 48 beobachteten Veränderungen sind aufgrund geringer bzw. fehlender Patientenzahlen in einzelnen Alterskohorten schwer interpretierbar (Tabelle 4-92). Insgesamt sind die in der Langzeitbehandlung erzielten Verbesserungen der pädiatrischen Patientenpopulation mit denen der erwachsenen vergleichbar (Tabelle 4-26).

Über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren verkleinerte sich die Milz kontinuierlich unter Olipudase alfa (Abbildung 4-8).

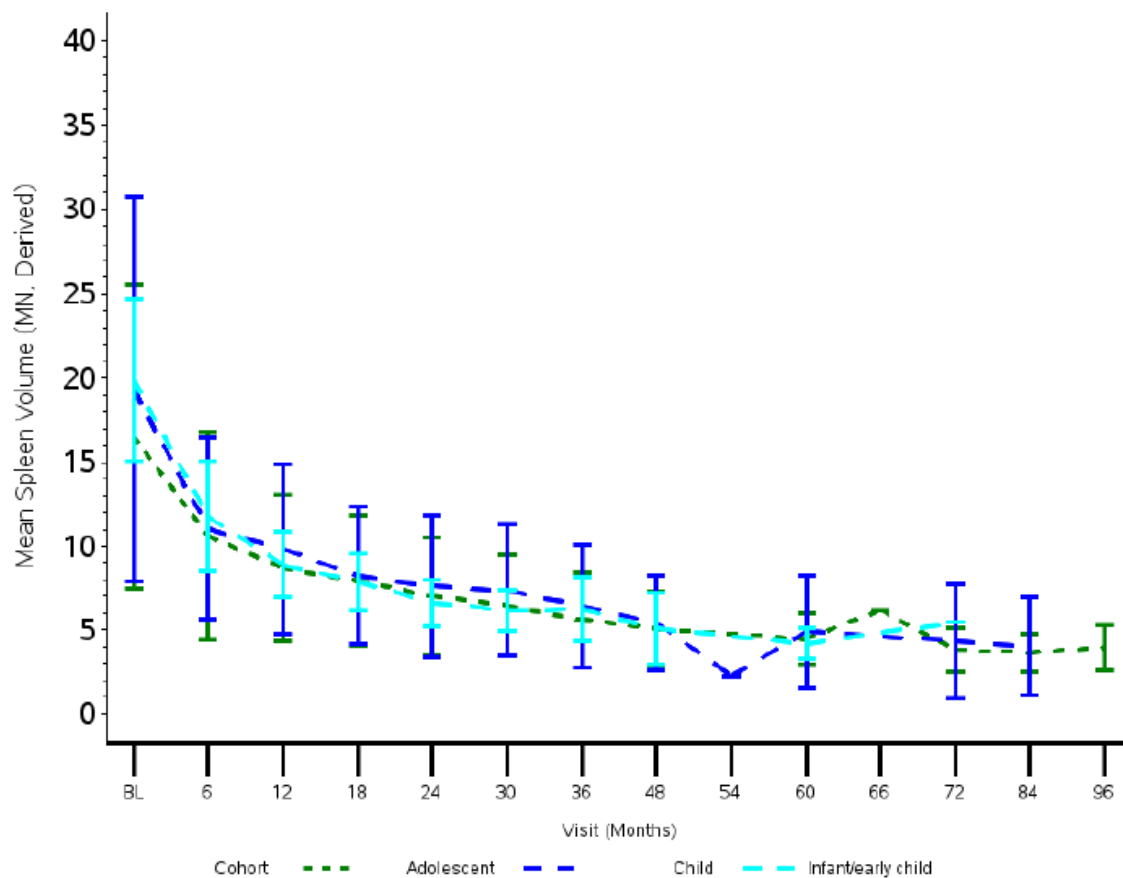


Abbildung 4-8: Longitudinalplot für die Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen (Studie LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ITT: Intention to treat; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal).

Quelle: Sanofi 2024c

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

eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3 Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von prozentuale Veränderung der DL_{CO} – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Bei der DL_{CO} handelt es sich um einen PFT, der die Rate der Kohlenmonoxid-Diffusion durch die Alveolar-Kapillar-Membran erfasst. Die Tests erfolgten ausschließlich bei Kindern im Alter ≥ 5 Jahren, und zwar zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; PFT: Lungenfunktionstest (Pulmonary Function Test); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für prozentuale Veränderung der DL_{CO} zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
3	53,43 (23,43)	28,01 (9,89) [-97,66; 153,67] 0,2161	6	55,48 (10,13)	35,41 (8,19) [12,66; 58,15] 0,0124	Nicht erhoben			9	54,79 (14,23)	32,94 (8,27) [13,37; 52,50] 0,0053
a: Basierend auf einer Regression der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate BSC: Best Supportive Care; DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares-Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

Sowohl bei den Jugendlichen als auch bei den Kindern stieg die prozentuale DL_{CO} im Behandlungsverlauf an. In der Kohorte der Jugendlichen zeigte sich eine numerische, aber nicht statistisch signifikante, Verbesserung zu Woche 52. Für die Kinder sowie für die Gruppe aus Kindern und Jugendlichen gesamt war die Zunahme der prozentualen DL_{CO} gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant (Tabelle 4-95).

Bereits zu Woche 26 zeigte sich eine deutliche Verbesserung der DL_{CO} (Abbildung 4-9).

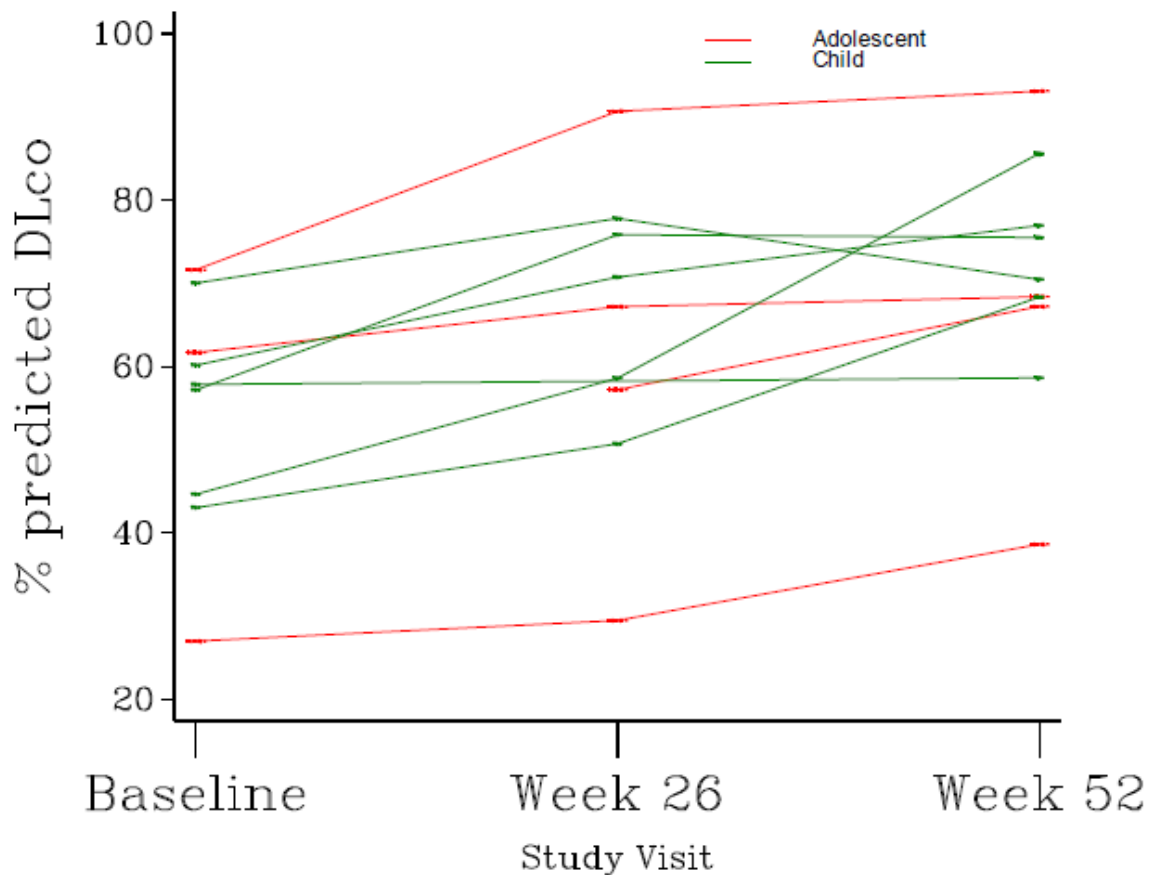


Abbildung 4-9: Longitudinalplot für die patientenindividuelle prozentuale Veränderung der DL_{CO} aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); ITT: Intention to treat.

Quelle: Sanofi 2020b

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

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DLco auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.4 Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebertolumens – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von prozentuale Veränderung des Lebertolumens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Das Lebertolumen wurde mittels MRT des Abdomens erfasst, zunächst in Kubikmillimeter ausgegeben und dann in die Einheit MN umgerechnet. Die Aufnahmen erfolgten zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die Ergebnisse werden als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für prozentuale Veränderung des Lebertolumens (MN) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	%-Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
4	2,28 (0,60)	-41,28 (2,87) [-53,64; -28,92] 0,0048	9	2,73 (0,79)	-36,74 (2,71) [-43,14; -30,34] < 0,0001	7	2,76 (0,78)	-45,06 (2,03) [-50,28; -39,84] < 0,0001	20	2,65 (0,74)	-40,56 (1,67) [-44,07; -37,05] < 0,0001
a: Basierend auf einer Regression der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

In allen 3 Alterskohorten sowie in der Gesamtpopulation ging das Lebertervolumen zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert statistisch signifikant zurück. Die Veränderungen sind zwischen den Alterskohorten vergleichbar (Tabelle 4-98).

Bereits zu Woche 26 zeigte sich in allen Alterskohorten eine deutliche Reduktion des Lebertervolumens (Abbildung 4-10).

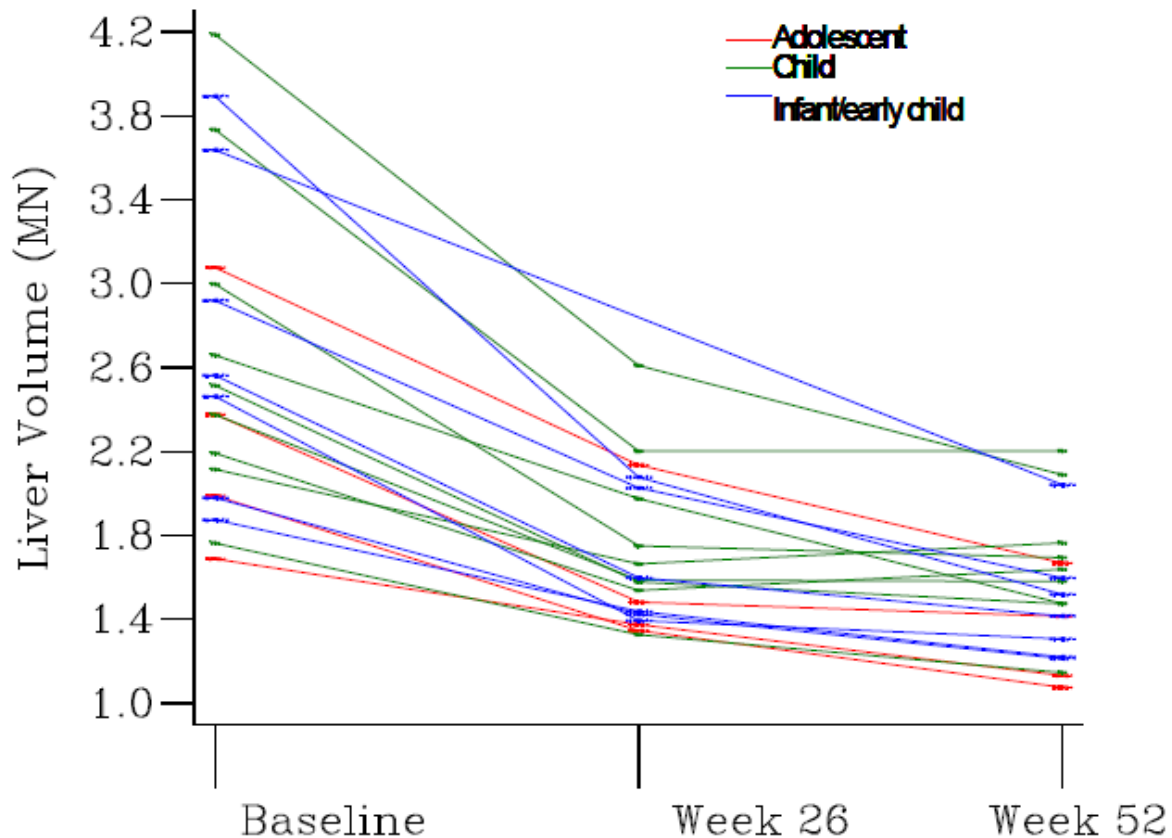


Abbildung 4-10: Longitudinalplot für die patientenindividuelle Veränderung des Lebertervolumens (MN) aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ITT: Intention to treat; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal).

Quelle: Sanofi 2020b

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebertumors auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt Veränderung der Körpergröße (z-Score) – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von Veränderung der Körpergröße (z-Score) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Die Körpergröße wurde für Patienten im Alter von > 2 Jahren im Stehen und für Patienten im Alter von ≤ 2 Jahren im Liegen gemessen. Es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores kategorisch von ≤ -4 – > -1 berechnet und für die einzelnen Erhebungszeitpunkte aufsummiert. Die Messungen erfolgten zu Baseline und anschließend vierteljährlich bis Woche 52. Die Ergebnisse werden als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert und zusätzlich grafisch dargestellt. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Körpergröße (z-Score) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Körpergröße (z-Score) entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Veränderung der Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)			Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)			Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)			Gesamt (N = 20)		
n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
4	-2,28 (0,96)	0,61 [-0,16; 1,37] 0,0763	8	-2,30 (0,94)	0,37 [0,10; 0,64] 0,0148	7	-2,02 (0,73)	0,74 [0,41; 1,07] 0,0023	19	-2,19 (0,83)	0,56 [0,38; 0,73] < 0,0001
a: Basierend auf einer Regression der Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate. Der p-Wert gibt an, ob die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (gemittelt über die Baseline-Messungen) statistisch signifikant von Null verschieden ist BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

In den Kohorten der Kinder und Kleinkinder sowie in der Gesamtpopulation stieg der z-Score der Körpergröße zu Woche 52 statistisch signifikant an. In der Kohorte der Jugendlichen zeigte sich eine numerische, aber statistisch nicht signifikante, Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (Tabelle 4-101).

In allen Alterskohorten vergrößerte sich der z-Score im Studienverlauf (Abbildung 4-11).

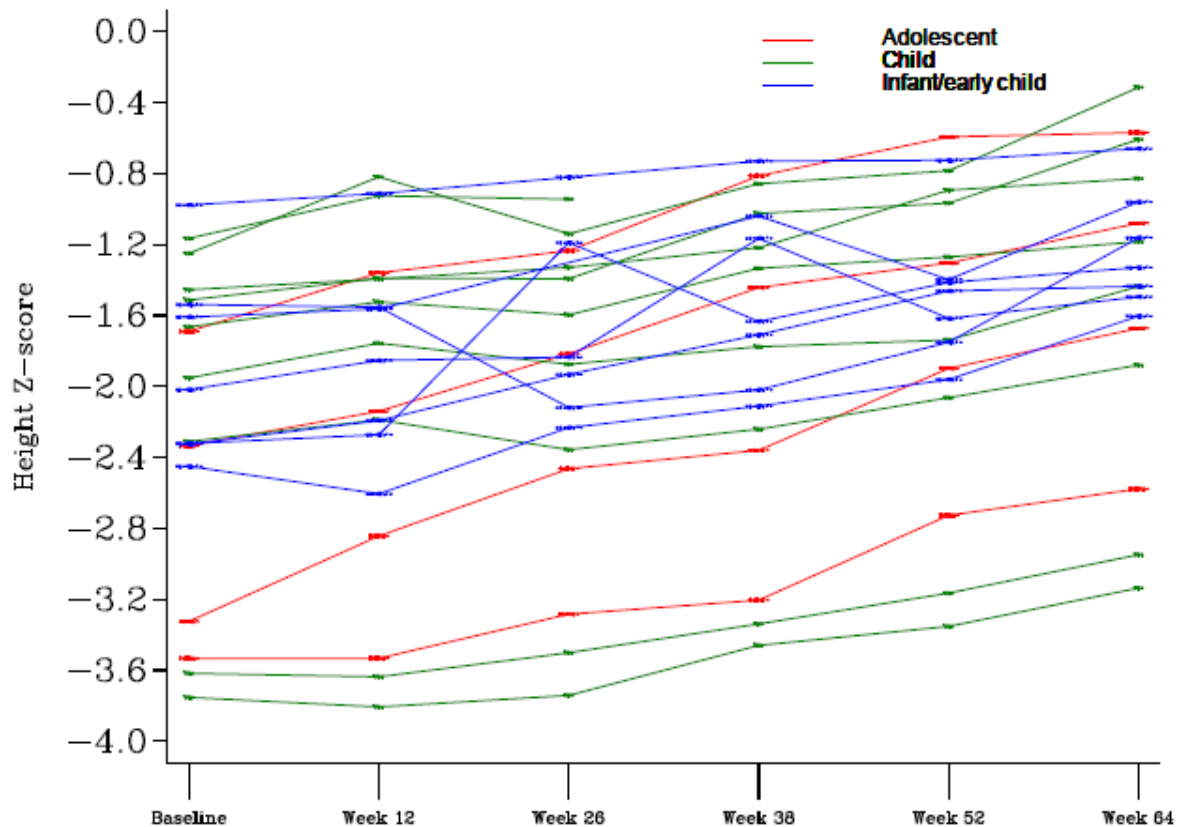


Abbildung 4-11: Longitudinalplot für die patientenindividuelle Veränderung der Körpergröße (z-Score) aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

ITT: Intention to treat.

Quelle: Sanofi 2020b

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Körpergröße (z-Score) auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.6 Patientenberichtete Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.6.1 Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Die PedsQL-MFS wurde als generisches symptomspezifisches Modul des PedsQL zur Beurteilung der Fatigue durch die pädiatrischen Patienten und/oder ihre Eltern angewandt. Die Auswertung erfolgt für folgende Alterskategorien: • 2–4 Jahre (nur in der Elternversion) • 5–7 Jahre • 8–12 Jahre • 13–18 Jahre Die Skala besteht aus 18 Fragen zu 3 unterschiedlichen Ausprägungen der Fatigue, die einzeln und als Gesamtscore analysiert werden. In der Kinderversion für die Altersgruppe 5–7 Jahre werden die Fragen über eine 3-stufige Likert-Skala mit 0 = überhaupt kein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 4 = ein großes Problem beantwortet. Für die übrigen Altersgruppen und die Elternversion steht eine 5-stufige Likert-Skala mit 0 = nie ein Problem, 1 = fast nie ein Problem, 2 = manchmal ein Problem, 3 = häufig ein Problem, 4 = fast immer ein Problem zur Verfügung. Die Antworten werden von der Likert-Skala in eine Skala von 0–100, mit 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0, transformiert, sodass höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Sofern mindestens 50 % der Einzelitems beantwortet wurden, wurde der Gesamtscore als Quotient aus der Summe der vorhanden Item-Scores und der Anzahl der beantworteten Items berechnet. Bei mehr als 50 % fehlender Antworten wurde kein Gesamtscore berechnet. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die patienten- und elternberichteten Ergebnisse werden als Veränderung des Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-MFS: PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Gesamtscore der Fatigue gemäß PedQL-MFS (patientenberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
5–7 Jahre (N = 5)			8–12 Jahre (N = 7)			13–18 Jahre) (N = 3)			Gesamt (N = 15)		
n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
3	66,3 (21,1)	17,9 (0,6) [10,3; 25,6] 0,0214	7/ 6 ^b	75,2 (11,3)	12,0 (2,5) [5,1; 19,0] 0,0084	3/ 4 ^b	76,9 (5,8)	11,8 (3,8) [-4,7; 28,3] 0,0916	19	73,5 (12,7)	13,3 (2,0) [8,8; 17,8] < 0,0001
a: Basierend auf einer Regression der Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate b: Ein Patient der Alterskohorte 8–12 Jahre wurde im Verlauf der Behandlungsphase 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Alterskohorte 13–18 Jahre ausgewertet. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-MFS: PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Gesamtscore der Fatigue gemäß PedQL-MFS (elternberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC														
2–4 Jahre (N = 4)			5–7 Jahre (N = 5)			8–12 Jahre (N = 7)			13–18 Jahre (N = 3)			Gesamt (N = 19)		
n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
4	81,3 (4,3)	9,4 (1,3) [3,9; 14,8] 0,0178	5	72,2 (17,8)	9,2 (5,4) [-7,9; 26,4] 0,1856	6/ 5 ^b	84,0 (7,5)	8,1 (2,9) [-1,3; 17,4] 0,0708	3/ 4 ^b	77,3 (15,2)	4,5 (6,6) [-23,7; 32,7] 0,5625	18	79,0 (12,1)	7,9 (2,2) [3,2; 12,6] 0,0027
a: Basierend auf einer Regression der Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate b: Ein Patient der Alterskohorte 8–12 Jahre wurde im Verlauf der Behandlungsphase 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Alterskohorte 13–18 Jahre ausgewertet. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ergebnis; PedQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedQL-MFS: PedQL-Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b														

Die Patienten der Alterskohorten 5–7 Jahre und 8–12 Jahre berichteten zu Woche 52 eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue gemäß PedsQL-MFS. In der Alterskohorte 13–18 Jahre zeigten sich in der Patientenbeurteilung numerisch, aber nicht statistisch signifikant, bessere Ergebnisse gegenüber dem Baseline-Wert (Tabelle 4-104).

Die Eltern gaben für alle Alterskohorten zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert Verbesserungen der Fatigue ihrer Kinder gemäß PedsQL-MFS an, die in der Kohorte der 2-4-Jährigen statistisch signifikant ausfielen (Tabelle 4-105).

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-MFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.6.2 Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Der PedsQL-PPQ wurde als generisches symptomspezifisches Modul des PedsQL zur Schmerzbeurteilung durch die pädiatrischen Patienten und/oder ihre Eltern angewandt. Die Auswertung erfolgt für folgende Alterskategorien: • 5–7 Jahre • 8–12 Jahre • 13–18 Jahre Der Fragebogen besteht aus 3 Items zu unterschiedlichen Ausprägungen der Schmerzen. Mit den ersten beiden Items werden der Grad der aktuellen Schmerzen und der Grad der schlimmsten Schmerzen anhand einer VAS mit Werten von 0 (kein Schmerz) bis 100 (starke Schmerzen) beurteilt. Das 3. Item, Lokalisation der Schmerzen, wird nicht gewertet. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die patienten- und elternberichteten Ergebnisse werden für beide Items als Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-PPQ: PedsQL-Pediatric Pain Questionnaire; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); VAS: Visuelle Analogskala.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Schmerzen gemäß PedsQL-PPQ (patientenberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
5–7 Jahre (N = 5)			8–12 Jahre (N = 7)			13– 18 Jahre (N = 3)			Gesamt (N = 15)		
n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
Aktuelle Schmerzen											
3	0,0 (0,0)	2,5 (2,5) [-29,3; 34,3] 0,5000	7/ 6 ^b	4,1 (7,2)	-0,5 (0,8) [-2,7; 1,7] 0,5673	3/ 4 ^b	9,3 (8,1)	-7,3 (2,3) [-36,0; 21,3] 0,1901	13	4,4 (6,9)	-1,8 (0,8) [-3,6; -0,1] 0,0442
Schlimmste Schmerzen											
3	1,0 (1,0)	36,0 (0,0) [NE; NE] NE	7/ 6 ^b	11,9 (15,6)	-8,0 (1,2) [-11,2; -4,8] 0,0023	3/ 4 ^b	20,7 (22,9)	-4,0 (14,6) [-189,8; 181,8] 0,8300	13	11,4 (16,1)	1,1 (7,0) [-14,7; 16,9] 0,8791
a: Basierend auf einer Regression der Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate b: Ein Patient der Alterskohorte 8–12 Jahre wurde im Verlauf der Behandlungsphase 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Alterskohorte 13–18 Jahre ausgewertet. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-PPQ: PedsQL-Pediatric Pain Questionnaire; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Schmerzen gemäß PedsQL-PPQ (elternberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
5–7 Jahre (N = 5)			8–12 Jahre (N = 7)			13–18 Jahre (N = 3)			Gesamt (N = 15)		
n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
Aktuelle Schmerzen											
5	1,0 (1,4)	2,5 (3,8) [-13,9; 18,9] 0,5799	6/ 5 ^b	5,3 (12,6)	2,4 (0,0) [NE; NE] < 0,0001	3/ 4 ^b	8,0 (13,9)	-5,0 (0,0) [NE; NE] < 0,0001	14	4,4 (9,9)	0,6 (1,6) [-3,1; 4,2] 0,7303
Schlimmste Schmerzen											
5	0,6 (0,9)	0,8 (1,4) [-5,1; 6,6] 0,6360	6/ 5 ^b	12,3 (22,8)	12,0 (0,6) [10,1; 13,9] 0,0003	3/ 4 ^b	12,0 (20,8)	4,7 (13,1) [-161,3; 170,7] 0,7816	14	8,1 (17,3)	6,4 (6,0) [-7,0; 19,8] 0,3121
a: Basierend auf einer Regression der Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate b: Ein Patient der Alterskohorte 8–12 Jahre wurde im Verlauf der Behandlungsphase 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Alterskohorte 13–18 Jahre ausgewertet. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (Not Evaluable); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-PPQ: PedsQL-Pediatric Pain Questionnaire; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

Die patientenberichteten Ergebnisse des PedsQL-PPQ zeigten in der Alterskohorte 8–12 Jahre für „schlimmste Schmerzen“ eine statistisch signifikante Verbesserung zu Woche 52. Darüber hinaus wurden in dieser Alterskohorte für „aktuelle Schmerzen“ sowie in der Alterskohorte 13–18 Jahre für beide Schmerzausprägungen numerische Verbesserungen zu Woche 52 gegenüber Baseline berichtet (Tabelle 4-108).

Die elternberichteten Ergebnisse des PedsQL-PPQ zeigten ausschließlich in der Alterskohorte 5–7 Jahre für den Endpunkt „schlimmste Schmerzen“ eine statistisch signifikante Verbesserung zu Woche 52 gegenüber Baseline. In allen übrigen Alterskohorten und für die Schmerzausprägung „aktuelle Schmerzen“ waren die Ergebnisse entweder nicht statistisch signifikant oder aufgrund nicht schätzbarer Konfidenzintervalle nicht sinnvoll interpretierbar (Tabelle 4-109).

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß PedsQL-PPQ auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Die PedsQL-GCS wurden als generischer Fragebogen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die pädiatrischen Patienten und/oder ihre Eltern angewandt. Die Auswertung erfolgt für folgende Alterskategorien: • 2–4 Jahre (nur in der Elternversion) • 5–7 Jahre • 8–12 Jahre • 13–18 Jahre Für die Altersgruppen 5–18 Jahre besteht der Fragebogen sowohl in der Kinder- als auch in der Elternversion aus 23 Fragen zu den folgenden 4 Kategorien, die einzeln und als Gesamtscore analysiert werden: • Physische Gesundheit (8 Fragen) • Emotionale Funktionsfähigkeit (5 Fragen) • Soziale Funktionsfähigkeit (5 Fragen) • Schulische Funktionsfähigkeit (5 Fragen) Für die Altersgruppe 2–4 Jahre steht eine Elternversion des Fragebogens zu den vorstehenden 4 Kategorien zur Verfügung. Die Anzahl der Fragen unterscheidet sich ausschließlich für die Kategorie Schulische Funktionsfähigkeit (3 Fragen), sodass der Fragebogen insgesamt 21 Fragen beinhaltet. Die Fragen werden über eine 5-stufige Likert-Skala von 0 = nie ein Problem bis 4 = fast immer ein Problem beantwortet. Die Antworten werden von der 5-stufigen Likert-Skala in eine Skala von 0 - 100, mit 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0, transformiert, sodass höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Sofern mindestens 50 % der Einzelitems beantwortet wurden, wurde der Gesamtscore als Quotient aus der Summe der vorhanden Item-Scores und der Anzahl der beantworteten Items berechnet. Bei mehr als 50 % fehlender Antworten wurde kein Gesamtscore berechnet. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline sowie zu den Wochen 26 und 52. Die Ergebnisse werden als Veränderung des Gesamtscores zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Baseline-Wert als Kovariate analysiert. Es wurden MW (SD) sowie LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt. Die Analyse basierte auf den Daten der ITT-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste. Es wurden ausschließlich Patienten mit verfügbarem Baseline-Wert berücksichtigt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-GCS: PedsQL-Generic Core Scales; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error).	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Gesamtscore der PedQL-GCS (patientenberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC											
5–7 Jahre (N = 5)			8–12 Jahre (N = 7)			13–18 Jahre (N = 3)			Gesamt (N = 15)		
n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
3	59,8 (10,5)	4,7 (2,3) [-24,0; 33,3] 0,2870	7/ 6 ^b	76,4 (10,2)	8,2 (2,2) [2,1; 14,2] 0,0204	3/ 4 ^b	78,3 (9,5)	9,0 (2,5) [-2,0; 19,9] 0,0720	13	73,0 (11,9)	7,6 (1,5) [4,2; 11,0] 0,0005
a: Basierend auf einer Regression der Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate b: Ein Patient der Alterskohorte 8–12 Jahre wurde im Verlauf der Behandlungsphase 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Alterskohorte 13–18 Jahre ausgewertet. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedsQL-GCS: PedsQL-Generic Core Scales; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b											

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Gesamtscore der PedQL-GCS (elternberichtet) zu Woche 52 aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Olipudase alfa + BSC														
2–4 Jahre (N = 4)			5–7 Jahre (N = 5)			8–12 Jahre (N = 7)			13–18 Jahre (N = 3)			Gesamt (N = 19)		
n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a	n	MW (SD) zu Baseline	Änderung zu Woche 52 LS-M (SE) ^a [95 %-KI] ^a p-Wert ^a
4	82,9 (8,8)	7,3 (3,9) [-9,5; 24,0] 0,2019	5	59,9 (13,1)	11,8 (4,5) [-2,4; 26,0] 0,0779	6/ 5 ^b	71,7 (19,1)	7,0 (1,9) [0,8; 13,2] 0,0365	3/ 4 ^b	70,3 (11,4)	17,7 (2,5) [7,0; 28,3] 0,0190	18	70,7 (15,7)	10,8 (2,4) [5,6; 16,0] 0,0004
a: Basierend auf einer Regression der Veränderung gegenüber Baseline mit dem Baseline-Wert als Kovariate. b: Ein Patient der Alterskohorte 8–12 Jahre wurde im Verlauf der Behandlungsphase 13 Jahre alt und wurde zu Woche 52 in der Alterskohorte 13–18 Jahre ausgewertet. BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-M: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PedQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PedQL-GCS: PedQL-Generik Core Scales; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error). Quelle: Sanofi 2020b														

Die Patienten der Alterskohorte 8–12 Jahre berichteten zu Woche 52 eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS. In den beiden übrigen Alterskohorten zeigten sich numerische Verbesserungen zu Woche 52 gegenüber Baseline, die jedoch nicht statistisch signifikant waren (Tabelle 4-112).

Für die Patienten der Alterskohorten 8–12 Jahre und 13– Jahre berichteten die Eltern zu Woche 52 eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS. In den beiden übrigen Alterskohorten wurden numerische, jedoch nicht statistisch signifikante, Verbesserungen zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert beobachtet (Tabelle 4-113).

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß PedsQL-GCS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.7 Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ASCEND-Peds	Es wurden alle vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum letzten Studienbesuch aufgetretenen UE erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte anhand der MedDRA-Version 22.0 hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt: • UE gesamt • Schwere UE • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten Die Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte werden aufgrund des nicht kontrollierten Designs der Studie deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil) dargestellt. Berichtet werden ausschließlich behandlungsbedingt aufgetretene UE. Darüber hinaus werden UE, schwere UE und SUE, die bei mindestens 2 Patienten und zusätzlich mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ in einer Altersgruppe aufgetreten sind, deskriptiv nach SOC und PT dargestellt. Die Analyse basierte auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasste, die mindestens eine Infusion (anteilig oder gesamt) der Studienmedikation erhalten hatten.
LTS13632	Zur Bestätigung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit werden die Ergebnisse der während der Behandlung aufgetretenen UE, schweren UE, SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil) dargestellt.
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASCEND-Peds	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
LTS13632	--- ^a	nein	ja	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ASCEND-Peds und LTS13632 handelt es sich um nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC			
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
UE gesamt, n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Schwere UE, n (%)	1 (25)	1 (11,1)	1 (14,3)	3 (15)
SUE, n (%)	0 (0)	1 (11,1)	4 (57,1)	5 (25)
UE, die zum Therapie- abbruch führten, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2020a				

Bei allen 20 Patienten trat im Behandlungsverlauf mindestens ein UE auf. Schwere UE wurden bei jeweils einem Patienten in jeder Alterskohorte, SUE bei einem Patienten in der Alterskohorte 6 – < 12 Jahre und bei 4 Patienten in der Alterskohorte 0 – < 6 Jahre beobachtet. Keines der aufgetretenen UE führte zu einem dauerhaften Therapieabbruch (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-117: Ergebnisse für UE gesamt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC			
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Nasopharyngitis, n (%)	2 (50)	5 (55,6)	4 (57,1)	11 (55)
Obere Atemwegsinfektion, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	5 (71,4)	8 (40)
Rhinitis, n (%)	2 (50)	2 (22,2)	3 (42,9)	7 (35)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Appetitmangel, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	2 (10,
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerz, n (%)	2 (50)	5 (55,6)	1 (14,3)	8 (40)
Schwindel, n (%)	1 (25)	2 (22,2)	0 (0)	3 (15)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC			
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Ohrenschmerzen, n (%)	1 (25)	1 (11,1)	4 (57,1)	6 (30)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten, n (%)	2 (50)	7 (77,8)	5 (71,4)	14 (70)
Verstopfte Nase, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30)
Halsschmerzen, n (%)	1 (25)	3 (33,3)	2 (28,6)	6 (30)
Epistaxis, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20)
Laufende Nase, n (%)	1 (25)	1 (11,1)	2 (28,6)	4 (20)
Vergrößerte Mandeln, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	2 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erbrechen, n (%)	2 (50)	6 (66,7)	4 (57,1)	12 (60)
Diarrhoe, n (%)	2 (50)	5 (55,6)	4 (57,1)	11 (55)
Übelkeit, n (%)	1 (25)	6 (66,7)	1 (14,2)	8 (40)
Abdominale Schmerzen, n (%)	0 (0)	5 (55,6)	1 (14,3)	6 (30)
Oberbauchschmerzen, n (%)	1 (25)	4 (44)	0 (0)	5 (25)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Ausschlag, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30)
Kontaktdermatitis, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20)
Fleck, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20)
Pruritus, (%)	1 (25)	3 (33,3)	0 (0)	4 (20)
Urtikaria, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20)
Ekzem, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15)
Knötchen, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	3 (15,0)
Hautabschälen, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	3 (15)
Erythem, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	2 (10)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC			
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
Schmerzen in einer Extremität, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	1 (14,3)	4 (20)
Arthralgie, n (%)	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Pyrexie, n (%)	1 (25)	7 (77,8)	7 (100)	15 (75)
Nicht-kardiale Brustschmerzen, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	2 (10)
Untersuchungen				
C-reaktives Protein erhöht, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20)
Alkaline Phosphatase im Blut erhöht, n (%)	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15)
Bilirubin erhöht, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15)
Serum-Ferritin erhöht, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	1 (14,3)	3 (15)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Kontusion, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	3 (42,9)	6 (30)
Sturz, n (%)	0 (0)	4 (44,4)	2 (28,6)	6 (30)
Kratzer, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	2 (28,6)	4 (20)
Anthropodenbiss, n (%)	0 (0)	1 (11,1)	2 (28,6)	3 (15)
Hautabschürfung, n (%)	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	3 (15)
Gliedmaßenverletzung, n (%)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)	2 (10)
BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2020c				

Für UE gesamt bei mindestens 2 Patienten und zusätzlich ≥ 2 % Ereignisse traten für 11 SOC 41 PT Ereignisse auf. Am häufigsten betroffen war die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit dem PT „Pyrexie“ bei insgesamt 15 Patienten (75,0 %), gefolgt von der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit dem PT „Husten“ bei insgesamt 14 Patienten (70,0 %). Die Alterskohorte

6 – < 12 Jahre berichtete für alle SOC und die Mehrheit der PT die meisten, die Alterskohorte 12 – < 18 Jahre für alle SOC und PT die wenigsten UE (Tabelle 4-117).

Schwere UE traten bei weniger als 2 Patienten in einer Alterskohorte auf (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-118: Ergebnisse für SUE gesamt nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen (Studie ASCEND-Peds) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC			
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gastroenteritis, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	2 (10,0)
BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2020c				

Bei 2 Kindern (28,6 %) der Alterskohorte 0 – < 6 Jahre wurde Gastroenteritis als SUE berichtet, während in den beiden übrigen Alterskohorten keine SUE auftraten (Tabelle 4-118).

Zur Bestätigung der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Olipudase alfa werden ergänzend die Ergebnisse aus der Langzeitstudie LTS13632, in die alle pädiatrischen Patienten nach Beendigung der Studie ASCEND-Peds wechselten, dargestellt.

Tabelle 4-119: Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte aus weiteren Untersuchungen (Studie LTS13632) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Olipudase alfa + BSC			
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) (N = 4)	Kinder (6 – < 12 Jahre) (N = 9)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) (N = 7)	Gesamt (N = 20)
UE gesamt, n (%)	4 (100)	9 (100)	7 (100)	20 (100)
Schwere UE, n (%)	2 (50)	3 (33,3)	3 (42,9)	8 (40)
SUE, n (%)	1 (25)	3 (33,3)	6 (85,7)	10 (50)
UE, die zum Therapie- abbruch führten, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: Sanofi 2023				

Im Rahmen der Langzeitstudie LTS13632 traten bei weiteren Patienten in allen Alterskohorten schwere UE und SUE auf, die jedoch bei keinem Patienten zu einem dauerhaften Therapieabbruch führten (Tabelle 4-119). Insgesamt zeigt Olipudase alfa ein gutes Langzeitsicherheitsprofil.

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen wird verzichtet, da die resultierenden Subgruppen für keines der vom G-BA vorgesehenen Merkmale (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere – in Form einer Milzvergrößerung zu Baseline – sowie Zentrums- und Ländereffekte) jeweils mindestens 10 Patienten umfassten (Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die hier vorgelegte Nutzenbewertung von Olipudase alfa basiert maßgeblich auf den Ergebnissen der Studie ASCEND. Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine

randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie, die damit als Evidenz der Stufe Ib einzuordnen ist. Das Verzerrungspotenzial für die gesamte Studie ist als niedrig einzustufen (Abschnitt 4.3.1.2.2). Die in diesem Dossier dargestellten Daten umfassen die doppelblinde PAP mit einer Dauer von 52 Wochen sowie Langzeitdaten aus der ETP bis Woche 260 (etwa 5 Jahre). Die Studie ASCEND ist damit geeignet, robuste Ergebnisse zur langfristigen Anwendung von Olipudase alfa zu liefern. Diese Ergebnisse sind geeignet, den Zusatznutzen von Olipudase alfa nachzuweisen.

In der Studie ASCEND wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC untersucht. Die in der Studie erhobenen Endpunkte lassen sich in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen einordnen. Die Mortalität wurde als Teil der Sicherheit erhoben. Für alle Endpunkte ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen (Abschnitte 4.3.1.3.1.1–4.3.1.3.1.6) und alle dargestellten Endpunkte sind als geeignet zu betrachten.

Vor Zulassung von Olipudase alfa waren keine spezifischen krankheitsmodifizierenden Therapien für die Behandlung von ASMD verfügbar, sodass Patienten lediglich symptomatisch behandelt werden konnten. Diese Standardtherapie wurde in der Studie ASCEND durch die symptomatische Behandlung abgebildet. Die zusätzliche Gabe von Placebo im Kontrollarm gilt der Aufrechterhaltung der Verblindung der Patienten in der Studie ASCEND. Placebo in Kombination mit symptomatischer Behandlung als Kontrollarm ist geeignet, die Vorteile von Olipudase alfa im AWG gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abzubilden.

Neben der Studie ASCEND wird die einarmige Studie ASCEND-Peds unterstützend in diesem Dossier dargestellt. In der Studie ASCEND-Peds wurde die Sicherheit von Olipudase alfa zur Behandlung von pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren untersucht. Des Weiteren wurden Wirksamkeitsendpunkte explorativ erhoben. Die in der Studie ASCEND-Peds erhobenen Endpunkte lassen sich in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen einordnen. Die Mortalität wurde als Teil der Sicherheit erhoben. Da es sich bei ASCEND-Peds um eine einarmige, offene Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene (Abschnitt 4.3.2.3.2.2 sowie Abschnitte 4.3.2.3.3.1–4.3.2.3.3.7) als hoch einzustufen. Die Studie wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA für einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population herangezogen. Diesem Vorgehen folgend dient die Studie ASCEND-Peds in diesem Dossier als Grundlage für die Übertragung des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population.

Die in diesem Dossier dargestellten ITT-Populationen der Studien ASCEND und ASCEND-Peds entsprechen der Zielpopulation im AWG von Olipudase alfa. Olipudase alfa ist als Enzyzersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen einer ASMD außerhalb des ZNS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B in Deutschland zugelassen. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Somit wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Ergebnisse der Studie ASCEND besitzen eine hohe Aussagekraft und sind geeignet, den Zusatznutzen von Olipudase alfa zur Behandlung von Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B zu bewerten. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden kleinen Studienpopulation liegt mit der Studie ASCEND Evidenz aus einer RCT vor. Daher wird das Niveau der Aussagekraft als *Hinweis* eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

ASMD ist eine ultraseltene, sehr schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher die Patienten eine Vielzahl an neurologischen und/oder viszerale Manifestationen und Symptomen aufweisen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung führen. Durch die verringerte Aktivität der ASM kommt es zu einer progressiven Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems, insbesondere in der Milz, Leber und Lunge (Wasserstein 2004). Die veränderten Zellen führen bei über 90 % der Patienten zu einer Vergrößerung der

Milz, welche häufig gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie) (McGovern 2017; Mengel 2024). Diese pathologische Vergrößerung und die Akkumulation von Sphingomyelin schädigen das Gewebe und führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Folgen sind oft schwerwiegende und teilweise lebensbedrohliche Symptome. Neben Milz und Leber ist die Lunge das dritthäufigste von der Akkumulation des Sphingomyelins betroffene Organ. Mit Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich bei vielen Patienten daher eine interstitielle Lungenerkrankung. Leberversagen bildet gemeinsam mit Atemwegserkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ B (Cassiman 2016). Aufgrund der hohen Morbidität der Patienten nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität kontinuierlich ab.

Mit Olipudase alfa steht die erste und einzige kausale Therapieoption für Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B zur Verfügung, welche an der Ursache der ASMD-Symptomatik, der Akkumulation von Sphingomyelin, ansetzt. Olipudase alfa ist eine Enzyersatztherapie, die den Mangel an ASM ausgleicht und somit eine Normalisierung des Sphingomyelinabbaus bewirkt. Olipudase alfa bietet damit erstmalig die Möglichkeit, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen und die Organschädigung zu verringern. Dadurch wird ein therapeutischer Nutzen erzielt, der mit bisherigen symptomatischen Therapien nicht erreichbar war und das Leben der betroffenen Patienten maßgeblich verbessert. Dieser transformative Therapieansatz stellt einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von ASMD dar.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung wurde zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa eine RCT durchgeführt. Der in der Studie ASCEND herangezogene Komparator (Placebo + BSC) entspricht der vor Zulassung von Olipudase alfa verfügbaren Standardtherapie und der vom G-BA festgelegten zVT BSC, da außer Olipudase alfa weiterhin keine kausalen Behandlungsoptionen existieren. Somit ist mit dieser Standardtherapie die vom G-BA festgelegte zVT im AWG umgesetzt. Darüber hinaus wurde der unter Placebo + BSC nicht erreichbare Therapieerfolg, der sich in der PAP für die Patienten unter Olipudase alfa + BSC eindrucksvoll gezeigt hat, über 4 Jahre in der ETP nachbeobachtet. Daher liegen verlässliche und relevante Daten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Olipudase alfa + BSC über einen Zeitraum von 5 Jahren vor.

In der Studie ASCEND wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa für erwachsene Patienten ab 18 Jahren untersucht. Für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren liegt die einarmige Studie ASCEND-Peds vor, in welcher primär die Sicherheit und explorativ die Wirksamkeit von Olipudase alfa untersucht wurde. Da es vor der Einführung von Olipudase alfa keine kausale Therapie für ASMD gab und der Kontrollarm der Studie ASCEND eindrucklich belegt, dass hinsichtlich der relevantesten Endpunkte wie der Reduktion des Milzvolumens und der Verbesserung der DLco unter Placebo + BSC keine Veränderung erfolgt, wurde die Studie ASCEND-Peds ohne einen eigenen Kontrollarm geplant und durchgeführt. Dies berücksichtigt auch die Vorgaben der EMA, bei pädiatrischen Studien die Notwendigkeit, Kinder und Jugendliche den Belastungen und Risiken einer Studie auszusetzen, sorgfältig gegenüber dem zu erwartenden Erkenntnisgewinn abzuwägen. Die Studie ASCEND-

Peds wurde herangezogen, um den für die Erwachsenen nachgewiesenen Nutzen auf die pädiatrische Population zu übertragen.

Der Zusatznutzen von Olipudase alfa zur Behandlung der Erkrankung ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten wird anhand der in diesem Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet, welche den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Die Mortalität wurde in der Studie ASCEND im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie ASCEND traten im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle auf. Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen betrachtet.

Tabelle 4-120: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olipudase alfa

Endpunkt	n/N (%) Olipudase alfa + BSC vs. n/N (%) Placebo + BSC bzw. Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung des Milzvolumens (MN) um ≥ 30 %	17/18 (94,4) vs. 0/18 (0)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung der DL _{CO} um ≥ 15 %	5/18 (27,8) vs. 0/18 (0)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Prozentuale Veränderung des Lebertolumens (MN)	Hedges' g = -2,50 [-3,19; -1,81]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung des SRS um ≥ 18 Punkte	RR = 1,00 [0,22; 4,52]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des BFI, Item 3, um $\geq 1,7$ Punkte	RR = 1,26 [0,45; 3,56]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des BPI-SF, Item 3, um ≥ 4 Punkte	RR = 0,19 [0,02; 1,65]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des FACIT-Dyspnea-SF, Symptomschwere um ≥ 7 Punkte	RR = 1,43 [0,51; 4,06]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Abdominale Probleme	RR = 1,32 [0,54; 3,22]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Körperschmerz	RR = 0,92 [0,32; 2,62]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Fatigue	RR = 1,24 [0,43; 3,55]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Atemnot	RR = 1,29 [0,43; 3,90]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Abdominale Probleme	RR = 1,83 [0,84; 3,99]	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	n/N (%) Olipudase alfa + BSC vs. n/N (%) Placebo + BSC bzw. Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Körperschmerz	RR = 1,50 [0,65; 3,44]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Fatigue	RR = 1,43 [0,68; 2,99]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Atemnot	RR = 2,20 [0,93; 5,21]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen	RR = 2,00 [0,94; 4,27]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der EQ VAS um ≥ 15 Punkte	RR = 0,85 [0,17; 4,39]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte, PCS	RR = 0,97 [0,50; 1,90]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte, MCS	RR = 0,91 [0,25; 3,34]	Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	RR = 1,00 [NE; NE]	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 0,17 [0,02; 1,34]	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR = 0,75 [0,19; 3,03]	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/18 (0) vs. 0/18 (0)	Zusatznutzen nicht belegt
BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DL _{CO} : Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); EQ VAS: EuroQol Visuelle Analogskala; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MCS: Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score); MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PCS: Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey; Version 2; SRS: Splenomegaly-Related Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität liegt ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Olipudase alfa + BSC vor. Der Zusatznutzen ergibt sich für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens, die prozentuale Veränderung der DL_{CO} und die prozentuale Veränderung des Lebervolumens.

Bei der Veränderung des Milzvolumens zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa, sowohl in der PAP als auch in der ETP. Durch die

Behandlung mit Olipudase alfa verringerte sich das Milzvolumen deutlich, während bei den Patienten im Kontrollarm über die gesamten 52 Wochen der PAP praktisch keine Veränderung eintrat (Abbildung 4-12). Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Milzgröße um mindestens 30 % zu Woche 52 gegenüber Baseline liegt unter der Behandlung mit Olipudase alfa bei 94,4 % (17 von 18 Patienten). Im Kontrollarm hingegen erreichte kein einziger Patient eine entsprechende Reduktion des Milzvolumens. Somit liegt hinsichtlich des primären Studienendpunkts und dem wichtigsten Morbiditätsendpunkt ein klinisch relevanter Unterschied im Therapieansprechen von 94,4 % vs. 0 % vor. Dieser dramatische absolute Unterschied stellt einen eindeutigen Nachweis für einen erheblichen Zusatznutzen dar, da nahezu alle Patienten unter Olipudase alfa + BSC eine klinisch relevante Verbesserung erreichten, während unter Placebo + BSC kein einziger Patient ansprach.

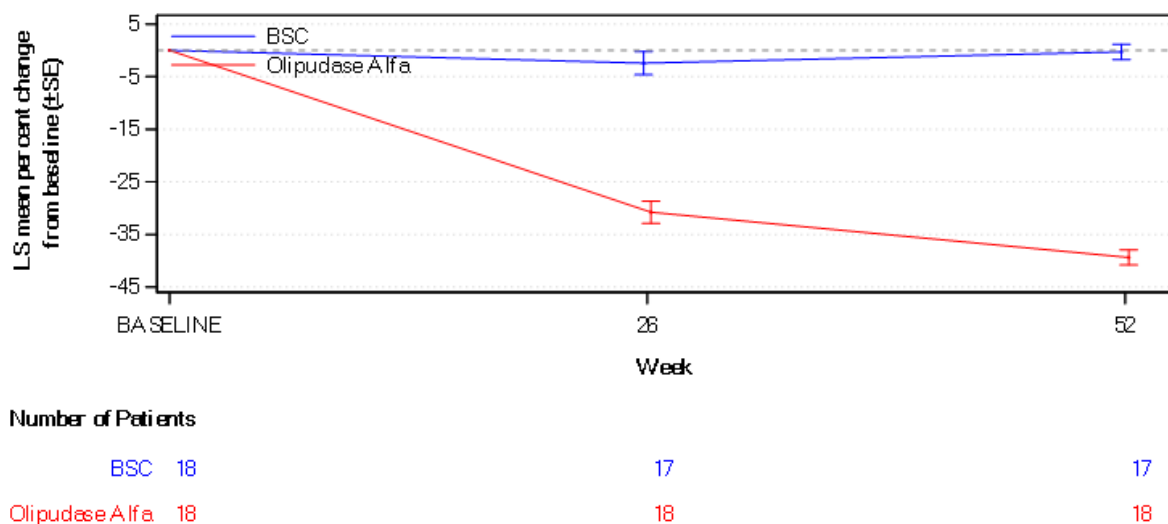


Abbildung 4-12: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to treat; LSmean: Least Squares Mean; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SE: Standardfehler (Standard Error).

Quelle: Sanofi 2026a

Die 5-Jahres-Langzeitdaten belegen eindrucksvoll die Nachhaltigkeit und weitere Verbesserung des therapeutischen Effekts mit einer kontinuierlichen Milzvolumenreduktion gegenüber Baseline von -45,81 % zu Woche 80 bis -62,10% zu Woche 260. Für die 17 Patienten der Kontrollgruppe, die zu Beginn der ETP nun Olipudase alfa erhielten, zeigte sich, dass auch diese Patienten sukzessive und im gleichen Ausmaß wie die Patienten, die bereits in der PAP auf Olipudase alfa randomisiert wurden, profitieren. Bereits zu Woche 132 zeigten die Verlaufskurven der prozentualen Veränderung des Milzvolumens gegenüber

Baseline unabhängig von der anfänglichen Behandlungszuordnung keine wesentlichen Unterschiede (Abbildung 4-13).

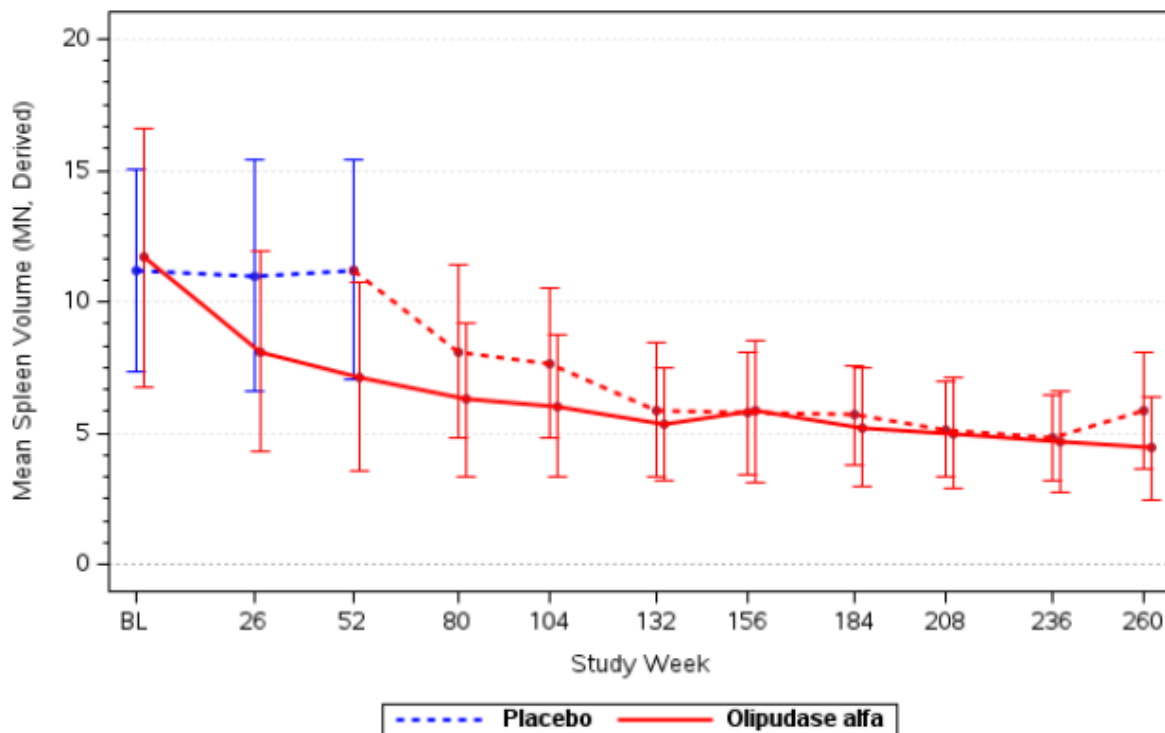


Abbildung 4-13: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

BL: Baseline; ITT: Intention to treat; MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Quelle: Sanofi 2024b

Dies zeigt eindeutig, dass mit Olipudase alfa + BSC eine im Vergleich zur zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Die Langzeitdaten belegen, dass sich diese patientenrelevante Verbesserung nachhaltig fortsetzt. Die stark vergrößerte Milz der Patienten ist ein primäres Krankheitszeichen von ASMD und ein Indikator für das Ausmaß der Sphingomyelinakkumulation nicht nur in der Milz, sondern auch in anderen Organen. Ein reduziertes Milzvolumen ist ein Zeichen für eine reduzierte Sphingomyelinakkumulation und damit für eine Verminderung der pathologischen Prozesse, die einer ASMD zugrunde liegen. Bei Patienten mit ausgeprägter Splenomegalie zu Therapiebeginn ist eine vollständige Normalisierung des Milzvolumens in der Regel nicht zu erwarten. Der Grad und die Geschwindigkeit der Volumenabnahme hängen wesentlich von der Grunderkrankung und deren Pathophysiologie ab. Chronische Verläufe gehen häufig mit parenchymalen Umbauprozessen einher (z. B. postischämischer Fibrosierung oder Knotenbildung), die strukturell nur begrenzt reversibel sind, sodass sich die Milzgröße trotz effektiver kausaler Therapie oft nicht vollständig zurückbilden kann (Pastores 2004; Weinreb

2002). Entscheidend ist jedoch die klinisch relevante Reduktion des Milzvolumens als Ausdruck der verminderten Sphingomyelinakkumulation und der damit verbundenen Verbesserung der Krankheitslast, da der Grad der Milzvergrößerung unmittelbar den Verlauf der Erkrankung und die Krankheitsschwere widerspiegelt. Des Weiteren verursacht die stark vergrößerte Milz bei den Patienten verschiedene Symptome, wie z. B. Schmerzen im Abdomen, Probleme mit der Verdauung oder ein sichtbar vergrößertes Abdomen. Diese Symptome beeinträchtigen die Patienten sowohl auf physischer als auch auf psychologischer Ebene (McGovern 2017). Die Milzvergrößerung ist ein schwerwiegendes Symptom. Daher ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens für Olipudase alfa gegenüber der zVT ein *erheblicher* Zusatznutzen.

Für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa + BSC. Auch der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der DL_{CO} um mindestens 15 % erreichten, war unter der Therapie mit Olipudase alfa + BSC statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm. Unter Olipudase alfa haben 5 von 18 Patienten (27,8 %) eine klinisch relevante Verbesserung der DL_{CO} um mindestens 15 % erreicht. Im Kontrollarm wurde bei keinem Patienten (0 %) eine entsprechende Verbesserung der DL_{CO} beobachtet. Dies stellt für die betroffenen Patienten eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung eines schwerwiegenden und weitverbreiteten Symptoms der Erkrankung ASMD dar. Im Krankheitsverlauf entwickeln die meisten ASMD-Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung, die sich im Laufe der Zeit immer weiter verschlechtert. Diese geht insbesondere bei schwerem Krankheitsverlauf mit Husten, Atemproblemen wie Kurzatmigkeit, Atemnot, Schmerzen in der Brust und wiederkehrenden Atemwegsinfektionen einher. Das Vorliegen einer fortschreitenden interstitiellen Lungenerkrankung ist mit einer größeren Morbidität und einer höheren Mortalität verbunden und kann dazu führen, dass die Patienten dauerhaft auf Sauerstoffgabe angewiesen sind (McGovern 2013). Die Verschlechterung der interstitiellen Lungenerkrankung ist auch an der Abnahme der DL_{CO} zu erkennen. Eine stark verringerte DL_{CO} geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Eine Verbesserung der DL_{CO} repräsentiert demnach eine Verbesserung der interstitiellen Lungenerkrankung und damit eines schwerwiegenden Symptoms einer ASMD-Erkrankung. Somit ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} für Olipudase alfa gegenüber der zVT ein *beträchtlicher* Zusatznutzen.

Die Verbesserung der Lungenfunktion zeigte sich nicht nur in der signifikanten Verbesserung der DL_{CO}, sondern auch im Symptom Atemnot des PGIC. Hier zeigte sich zu Woche 52 eine signifikant größere Verbesserung gegenüber Baseline für das OR und die RD im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Für die prozentuale Veränderung des Lebervolumens liegt ebenso ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Olipudase alfa vor. Mit einem Hedges' g von -2,50 (95%-KI [-3,19; -1,81]) liegt eine statistisch signifikante und patientenrelevante Reduktion des Lebervolumens vor. Das KI liegt vollständig außerhalb des klinischen Relevanzschwellenbereichs von +0,5 bis -0,5, sodass diese erhebliche Verbesserung bei der Bestimmung des Zusatznutzens für Olipudase alfa im AWG ASMD zu berücksichtigen ist. Die

vergrößerte Leber liegt bei den meisten Patienten in Verbindung mit der Milzvergrößerung vor (Hepatosplenomegalie). Die vergrößerte Leber stellt wie die vergrößerte Milz eine zentrale Krankheitsmanifestation der Erkrankung ASMD dar. Im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt die Vergrößerung der Leber auch deren Organfunktion. Bei stark fortgeschrittener Lebererkrankung bleibt betroffenen Patienten häufig nur die Lebertransplantation (McGovern 2017). Lebererkrankungen stellen neben Lungenerkrankungen die häufigste Todesursache von ASMD-Patienten dar (Cassiman 2016; McGovern 2013). Die Reduktion des Lebervolumens ist demnach für die Patienten mit einer Verringerung der Krankheitsschwere verbunden. Es ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens ein *erheblicher* Zusatznutzen von Olipudase alfa gegenüber der zVT.

Die Endpunkte prozentuale Veränderung des Milz- und Lebervolumens sowie der DL_{CO} zeigen den Vorteil von Olipudase alfa gegenüber der zVT und die Wirksamkeit auf die schwerwiegenden Symptome der Erkrankung ASMD. In den PRO BPI-SF, Item 3, BFI, Item 3, SRS, FACIT-Dyspnea-SF, PGIS, PGIC (außer Symptom Atemnot), EQ VAS und SF-36v2 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese Fragebögen wurden bislang nicht für die vorliegende Indikation validiert, sodass ihre psychometrische Eignung für Patienten mit ASMD unklar ist. Insbesondere beim SRS handelt es sich um einen neu entwickelten Fragebogen, dessen psychometrische Eigenschaften noch unbekannt sind (Sanofi 2021d).

Die in den Studien ASCEND und ASCEND-Peds nach 2 Jahren erhobenen Daten der einarmigen Verlängerungsphasen zeigen, dass sich Milzvolumen, DL_{CO} und Lebervolumen weiter verbessern (Diaz 2022; Scarpa 2025; Wasserstein 2022b). Die erwachsenen Patienten haben im Mittel nur noch eine leicht eingeschränkte DL_{CO} (Scarpa 2022) und Leber- sowie Milzvolumen liegen im Mittel nur leicht oberhalb der Grenze zur leichten Vergrößerung (Milz: ≤ 5 MN, Leber: $\leq 1,25$ MN) (Wasserstein 2022b). Bei den Kindern liegt die mittlere DL_{CO} nach 2 Jahren an der Grenze zum Normbereich (Scarpa 2022), während Milz- und Lebervolumen im Mittel leicht oberhalb der Grenze zur leichten Vergrößerung liegen (Diaz 2022).

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in der Studie ASCEND weder auf der psychischen noch auf der körperlichen Summenskala des SF-36v2 signifikante Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa + BSC.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtrate der UE sowie der SUE besteht weder ein Nachteil noch ein Vorteil von Olipudase alfa + BSC. Für die schweren UE und die SUE zeichnete sich ein numerischer Vorteil für Olipudase alfa + BSC ab. Bei Betrachtung einzelner SOC und PT traten in der Studie ASCEND Ereignisse aus verschiedenen SOC und PT auf. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten unterschritten viele Ereignisse die in der Dossiervorlage vorgegebenen Grenzen zur Darstellung einzelner SOC und PT. Da zudem die Zahl der Patienten gering war, unterliegt eine Interpretation von Unterschieden zwischen den Studienarmen auf der Ebene einzelner SOC oder PT deutlichen Limitationen. Daher sollten ausschließlich die Gesamtraten der UE sowie

der SUE für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Hier zeigten sich keine Nachteile hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit von Olipudase alfa gegenüber der zVT.

Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren

Olipudase alfa ist für die Behandlung von pädiatrischen ASMD-Patienten unter 18 Jahren zugelassen. Die Zulassung beruht auf einem Evidenztransfer der Ergebnisse der Studie ASCEND auf die pädiatrische Population, unterstützt durch die in Abschnitt 4.3.2.3 beschriebene einarmige Studie ASCEND-Peds. Dem Vorgehen der EMA folgend, wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren im Folgenden abgeleitet.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit ASMD

ASMD ist eine genetische Erkrankung, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen auf Veränderungen des *SMPDI*-Gens zurückzuführen ist, welche durch Mutationen hervorgerufen werden. Die verantwortlichen Mutationen liegen bereits bei Geburt vor, dementsprechend weisen Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche die gleichen Mutationen auf. Ebenso wie die Ursache von ASMD ist die Pathophysiologie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten identisch. Aufgrund der verringerten Aktivität der ASM akkumuliert Sphingomyelin in den Zellen der Organgewebe und führt dort auf Dauer zu Schädigungen, welche die Organfunktion beeinträchtigen. Olipudase alfa als Enzymersatztherapie ersetzt die fehlerhafte ASM, sodass Sphingomyelin abgebaut werden kann. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Da Ursache, Pathophysiologie der Erkrankung und Wirkmechanismus von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten übereinstimmen, ist die Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche medizinisch-wissenschaftlich begründet und gerechtfertigt (EMA 2026). Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität liegen für die Endpunkte prozentuale Veränderung des Milzvolumens, prozentuale Veränderung der DLco und prozentuale Veränderung des Lebervolumens statistisch signifikante Verbesserungen zu Woche 52 gegenüber Baseline vor. Das Ausmaß der prozentualen Reduktion des Milzvolumens in der pädiatrischen Population ist vergleichbar mit der prozentualen Reduktion bei den Erwachsenen. Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf von ASMD zeigen, dass ohne kausale Behandlung keine spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens zu erwarten ist (McGovern 2021). Dies wird durch die prospektiv erhobenen Daten des Kontrollarms der Studie ASCEND bestätigt, in dem erwachsene Patienten mit Placebo + BSC über 52 Wochen praktisch keine Veränderung des Milzvolumens zeigten. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die in der pädiatrischen Population beobachtete Reduktion des Milzvolumens ausschließlich auf die Behandlung mit Olipudase alfa zurückzuführen ist. Die Verbesserung entspricht in Ausmaß

und Verlauf den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten in der Studie ASCEND und belegt eine bisher nicht erzielte, nachhaltige Reduktion des Milzvolumens. Für die prozentuale Veränderung der DLco zeigte sich bei den pädiatrischen Patienten gegenüber Baseline eine noch deutlichere Verbesserung als bei den Erwachsenen. Dasselbe gilt für die Reduktion des Lebervolumens. Somit sind die in der Studie ASCEND-Peds gezeigten Effekte bei pädiatrischen Patienten gleichgerichtet wie die eindrucklichen Ergebnisse für die erwachsenen Patienten in der Studie ASCEND. Darüber hinaus sind die Ergebnisse auch in der Größenordnung vergleichbar. In der einarmigen, pädiatrischen Studie ASCEND-Peds zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des z-Scores für die Körpergröße gegenüber Baseline. Der z-Score ermöglicht es, die Körpergröße eines Kindes objektiv mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu vergleichen und Wachstumsstörungen zu erkennen. Bei Kindern mit ASMD ist der z-Score besonders relevant, da die Erkrankung das Wachstum beeinträchtigen kann. Eine Verbesserung des z-Scores unter Olipudase alfa kommt einem Aufholwachstum und damit einem klinisch bedeutsamen Therapieerfolg gleich und unterstützt die Wirksamkeitsbelege von Olipudase alfa bei Kindern. Zusammenfassend ergibt sich auch in der pädiatrischen Population ein *erheblicher* Zusatznutzen für Olipudase alfa.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ASCEND-Peds zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen zu Woche 52 in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline. Diese Verbesserungen zeigten sich insbesondere für die Alterskohorte der 8–12-Jährigen. In der Studie ASCEND konnte eine numerische Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Die Ergebnisse der beiden Studien weisen demnach in dieselbe Richtung. Da die Ergebnisse bei den Erwachsenen keine statistische Signifikanz aufweisen, wird nicht von einem größeren oder geringeren Nutzen für Olipudase alfa ausgegangen.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Nebenwirkungen

Der Anteil der Patienten in der Studie ASCEND-Peds mit UE entspricht dem des Interventionsarms der Studie ASCEND. Ebenso sind die Anteile der Patienten mit schweren UE und schwerwiegenden UE vergleichbar. Die geringe Zahl an Patienten macht eine Interpretation der UE jedoch schwierig. Beim Vergleich der Ereignisse aus jenen SOC und PT, die in beiden Studien auftraten, zeigten sich ähnliche Häufigkeiten unter Behandlung mit Olipudase alfa. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Verträglichkeit von Olipudase alfa bei pädiatrischen Patienten derjenigen bei erwachsenen Patienten entspricht. Im EPAR der EMA wird berichtet, dass bei den am häufigsten berichteten UE der Anteil an pädiatrischen Patienten höher war als der erwachsener Patienten. Dennoch bewertet die EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene positiv (EMA 2026). Dementsprechend wird für die Behandlung mit Olipudase alfa weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen für die pädiatrische Population abgeleitet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in diesem Dossier dargestellten mITT-Populationen der Studien ASCEND und ASCEND-Peds entsprechen dem AWG von Olipudase alfa in Deutschland. Es gibt keine Hinweise auf wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext oder auf eine

Nichtübertragbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa

ASMD ist eine ultraseltene, sehr schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher die Patienten eine Vielzahl an neurologischen und/oder viszerale Manifestationen und Symptomen aufweisen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung führen können. ASMD führt zur Akkumulation von Sphingomyelin insbesondere in Milz, Leber und Lunge, was bei einem Großteil der Patienten eine Hepatosplenomegalie und Einschränkungen der Lungenfunktion bedingt. Olipudase alfa ist die erste ursächliche Therapie für die Manifestation von ASMD außerhalb des ZNS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B. Vor der Zulassung von Olipudase alfa konnten die Patienten ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und einer damit verbundenen kleinen Studienpopulationsgröße, liegt mit der Studie ASCEND Evidenz aus einer RCT vor.

Für Olipudase alfa liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein *erheblicher* Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC vor, der sich aus den dramatischen Unterschieden bei der prozentualen Reduktion des Milz- und Lebervolumens und der prozentualen Verbesserung der DL_{CO} ergibt. Die Ergebnisse der ETP zeigen eindrücklich, dass die Verbesserungen – insbesondere bei der Reduktion des Milzvolumens – für die Patienten anhaltend und nachhaltig sind und dass auch die Patienten, die in der PAP dem Kontrollarm zugeteilt waren, nach Therapiebeginn mit Olipudase alfa eine vergleichbare Verbesserung erfahren haben. Diese Endpunkte bilden schwerwiegende, krankheitsdefinierende Manifestationen ab, deren Verbesserung eine unmittelbare Reduktion der Krankheitslast bedeutet. Damit adressiert Olipudase alfa zentrale Krankheitsmechanismen und bietet Patienten einen klinisch relevanten Nutzen. In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen gegenüber der zVT ableiten.

Aufgrund des genetischen Ursprungs der Erkrankung geht ASMD bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf die gleiche Ursache und Pathophysiologie zurück. Der Verlauf der Erkrankung und die Progression werden maßgeblich vom ASMD-Typ bestimmt und sind in beiden Populationen vergleichbar. Die Ergebnisse in den Morbiditätsendpunkten prozentuale Veränderung des Milz- und Lebervolumens sowie der DL_{CO} der Studien ASCEND und ASCEND-Peds sind gleichgerichtet und im Ausmaß vergleichbar. In beiden Populationen traten überwiegend leichte bis moderate Nebenwirkungen auf. Daher sind die Ergebnisse der Studie ASCEND und der daraus abgeleitete Zusatznutzen auf die pädiatrische Population übertragbar. Bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens hat die EMA bestätigt, dass die Ergebnisse bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten vergleichbar sind und die Extrapolation der Erwachsenenendaten auf die Kinder und Jugendlichen hinreichend belegt und gerechtfertigt ist (EMA 2022a).

In der Gesamtschau ergibt sich für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Studie ASCEND-Peds (DFI13803) wurde im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) ergänzend dargestellt, da es sich bei dieser Studie um eine zulassungsbegründende Studie handelt, die von der EMA für einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population herangezogen wurde (EMA 2026). Dem Vorgehen der EMA folgend, wurde die ASCEND-Peds-Studie dargestellt, um den Zusatznutzen von Olipudase alfa in der erwachsenen Population auf die pädiatrische Population zu übertragen. Die Studie LTS13632 wurde ergänzend herangezogen, um insbesondere für den Morbiditätsendpunkt prozentuale Änderung des Milzvolumens sowie Sicherheit und Verträglichkeit klinische Daten für Olipudase alfa aus der Langzeitanwendung von bis zu 96 Monate darzustellen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. American Thoracic Society (ATS). *Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies* [online]. 1991 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/144.5.1202?role=tab>.
2. Arnold LM, Zlateva G, Sadosky A 2011. *Correlations between fibromyalgia symptom and function domains and patient global impression of change: a pooled analysis of three*

- randomized, placebo-controlled trials of pregabalin*. Pain medicine (Malden, Mass.). 2011; 12 (2): 260–267. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01047.x>.
3. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J 1995. *Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health. 1995; 3 (1): 21–36. <https://doi.org/10.1007/BF02959944>.
 4. Bundesministerium der Justiz sowie des Bundesamts für Justiz (BMJ). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*; AM-NutzenV; Ausfertigungsdatum: 28.12.2010 [online]. 2025 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477)*; Ausfertigungsdatum: 20.12.1988 [online]. 2025 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/.
 6. Butt Z, Lai J-S, Rao D 2013. *Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) scale*. Journal of psychosomatic research. 2013; 74 (1): 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.10.011>.
 7. Cassiman D, Packman S, Bembi B 2016. *Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases*. Mol Genet Metab. 2016; 118 (3): 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.001>.
 8. Choi SW, Victorson DE, Yount S 2011. *Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient-reported dyspnea severity and related functional limitations*. Value Health. 2011; 14 (2): 291–306. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.06.001>.
 9. Cleeland CS, Ryan KM 1994. *Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory*. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 1994; 23 (2): 129–138.
 10. ClinicalTrialsGOV. *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*; (NCT02292654); Stand: 23.03.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02292654>.
 11. ClinicalTrialsGOV. *A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency*; (NCT02004704); Stand: 03.07.2024 [online]. 2024a [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02004704>.
 12. ClinicalTrialsGOV. *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*; (NCT02004691); Stand: 07.11.2024 [online]. 2024b [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02004691>.

13. Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J 2023. *French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis – 2021 update. Full-length version.* Respiratory Medicine and Research. 2023; 83 (100948): 1–54.
<https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100948>.
14. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N 2022. *Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results.* Orphanet J Rare Dis. 2022; 17 (1): 437.
<https://doi.org/10.1186/s13023-022-02587-0>.
15. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M 2021. *One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency.* Genet Med. 2021; 23 (8): 1543–1550. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01156-3>.
16. Ellert U, Kurth BM 2013. *Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland.* Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013; 56 (5): 643–649. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1700-y>.
17. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). *A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (2013-000051-40)* [online]. 0000a [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000051-40.
18. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). *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(...); (2014-003198-40)* [online]. 0000b [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003198-40.
19. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). *A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of olipudase alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (2015-000371-26)* [online]. 0000c [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000371-26.
20. Europäisches Parlament (EP). *Verordnung (EG) 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden; Geändert durch: Verordnung (EU) 2019/1243 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juni 2019* [online]. 2019 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/deu>.
21. European Medicines Agency (EMA). *CHMP assessment report Xenpozyme 2022a.*
22. European Medicines Agency (EMA). *Orphan Maintenance Assessment Report; EU/3/01/056; Xenpozyme (olipudase alfa), Treatment of Niemann-Pick disease* [online]. 2022b [Zugriff: 27.10.2027]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/xenpozyme-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
23. European Medicines Agency (EMA). *Xenpozyme: EPAR - Product Information* [online]. 2026 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xenpozyme-epar-product-information_de.pdf.

24. EuroQol Research Foundation (EuroQol). *User Guide EQ-5D-5L; Version 4.0* [online]. 2025 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://euroqol-domain.ams3.digitaloceanspaces.com/wp-content/uploads/2025/01/12124516/EQ-5D-5L-Userguide-2025-04.pdf>.
25. FACIT.org (FACIT). *FACIT-DyspneaLanguages* [online]. 2025 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://www.facit.org/measure-languages/facit-dyspnea-languages>.
26. Feng Y, Parkin D, Devlin NJ 2014. *Assessing the performance of the EQ-VAS in the NHS PROMs programme*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2014; 23 (3): 977–989. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0537-z>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib* [online]. 2014 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fedratinib (Myelofibrose)* [online]. 2021 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7820/2021-09-02_AM-RL-XII_Fedratinib_D-650_TrG.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B)* [online]. 2023a [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5913/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_BAnz.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung 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* [online]. 2023b [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6133/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Olipudase-alfa_D-869.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Asciminib (Chronische myeloische Leukämie, Ph+, nach ≥ 2 Vortherapien)* [online]. 2023c [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9336/2023-03-16_AM-RL-XII_Asciminib_D-865_TrG.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase*

- (ASMD) Typ A/B oder Typ B); Vom 16. März 2023 [online]. 2023d [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_TrG.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-266: Sarilumab zur Behandlung der rheumatischen Polymyalgie* 2024.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-083 vom 11.06.2025* 2025a.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Guselkumab (neues Anwendungsgebiet: Colitis ulcerosa, vorbehandelt)* [online]. 2025b [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12076/2025-11-20_AM-RL-XII_Guselkumab_D-1215_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024* [online]. 2025c [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)* [online]. 2026 [Zugriff: 17.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12280/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227_TrG.pdf.
38. Genzyme Corporation (Genzyme). *Data Monitoring Committee - Appendix 16.1.9, Clinical Study Report: 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 NUMBER: DFII3803 - STUDY NAME: ASCEND-Peds* 2014.
39. Graham BL, Brusasco V, Burgos F 2017. *2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung*. European Respiratory Journal. 2017; 49 (1): 1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
40. Guy W. *ECDEU ASSESSMENT MANUAL FOR PSYCHOPHARMACOLOGY Revised, 1976; 028 CGI Clinical Global Impressions*: U.S. Department of Health, Education, and Welfare. 1976.
41. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ 2019. *Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study*. Journal of patient experience. 2019; 6 (2): 133–141. <https://doi.org/10.1177/2374373518786013>.
42. Hinchcliff ME, Beaumont JL, Carns MA 2015. *Longitudinal evaluation of PROMIS-29 and FACIT-dyspnea short forms in systemic sclerosis*. The Journal of rheumatology. 2015; 42 (1): 64–72. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140143>.

43. Hollak C, Sonnaville E de, Cassiman D 2012. *Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: Disease spectrum and natural course in attenuated patients*. Mol Genet Metab. 2012; 107 (3): 526–533.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.06.015>.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden; Version 8.0* [online]. 2025 [Zugriff: 29.01.2026]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
45. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA); Leitfaden MedDRA Version 22.0* [online]. 2019 [Zugriff: 17.11.2025]. URL:
https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_22_0_german.pdf.
46. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA); Leitfaden MedDRA Version 23.1* [online]. 2020 [Zugriff: 17.11.2025]. URL:
https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_23_1_German.pdf.
47. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D 2013. *Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2013; 22 (7): 1717–1727. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0322-4>.
48. Jones SA, McGovern M, Lidove O 2020. *Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy*. Mol Genet Metab. 2020; 131 (1-2): 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.06.008>.
49. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R 2015. *Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group*. The Journal of rheumatology. 2015; 42 (11): 2168–2171.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.141182>.
50. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2024 [Zugriff: 15.12.2025]. URL:
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.
51. Mapi Research Trust (Mapi). *Basic Description - PGI-C, PGI-I, PGI-S; Languages* [online]. 2025 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>.
52. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ 2017. *Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)*. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12 (41): 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
53. McGovern MM, Lipka N, Baggio E 2013. *Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease*. Genetics in Medicine. 2013; 15 (8): 618–623.
<https://doi.org/10.1038/gim.2013.4>.
54. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B 2021. *Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of*

- observation*. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
55. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R 2008. *A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B*. Pediatrics. 2008; 122 (2): e341-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3016>.
56. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS 1999. *The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory*. Cancer. 1999; 85 (5): 1186–1196. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990301\)85:5<1186::aid-cnrcr24>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-cnrcr24>3.0.co;2-n).
57. Mengel E, Muschol N, Weinhold N 2024. *A retrospective study of morbidity and mortality of chronic acid sphingomyelinase deficiency in Germany*. Orphanet J Rare Dis. 2024; 19 (1): 161. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03174-1>.
58. Minai OA, Sullivan EJ, Stoller JK 2000. *Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: case report and literature review*. Respiratory medicine. 2000; 94 (12): 1241–1251. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0942>.
59. Montan I, Löwe B, Cella D 2018. *General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale*. Value Health. 2018; 21 (11): 1313–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.013>.
60. Morfeld M, Bullinger M 2008. *Der SF36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität*. Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin - PHYSIK MED REHABIL KURORTMEDI. 2008; 18 (Sonderdruck): 250–255. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082318>.
61. Pandelani FF, Nyalunga SLN, Mogotsi MM 2023. *Chronic pain: its impact on the quality of life and gender*. Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland). 2023; 4 (k.A.): 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1253460>.
62. Panopoulos S, Bournia V-K, Konstantonis G 2018. *Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort*. Autoimmunity reviews. 2018; 17 (8): 816–820. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.02.008>.
63. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H 2004. *Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*. Semin Hematol. 2004; 41 (4 Suppl 5): 4–14. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2004.07.009>.
64. Pereira MG, Carvalho C, Costa ECV 2021. *Quality of life in chronic pain patients: Illness- and wellness-focused coping as moderators*. PsyCh journal. 2021; 10 (2): 283–294. <https://doi.org/10.1002/pchj.410>.
65. Pokrzywinski R, Hareendran A, Nalysnyk L 2021. *Impact and burden of acid sphingomyelinase deficiency from a patient and caregiver perspective*. Scientific Reports. 2021; 11 (1): 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99921-6>.
66. Radbruch L, Loick G, Kiencke P 1999. *Validation of the German version of the Brief Pain Inventory*. Journal of pain and symptom management. 1999; 18 (3): 180–187. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(99\)00064-0](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(99)00064-0).
67. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F 2003. *Validation of the German version of the brief fatigue inventory*. Journal of pain and symptom management. 2003; 25 (5): 449–458. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(03\)00073-3](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(03)00073-3).

68. Sanofi. *STATISTICAL ANALYSIS PLAN : 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. GZ402665-DFI12712. STUDY: ASCEND 2019.*
69. Sanofi. *Clinical Study Report: 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 NUMBER: DFI13803 - STUDY NAME: ASCEND-Peds 2020a.*
70. Sanofi. *Efficacy response data - Appendix 16.2.6.1 - Clinical Study Report: 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 NUMBER: DFI13803 - STUDY NAME: ASCEND-Peds 2020b.*
71. Sanofi. *Other safety observations - Part 1 - Appendix 16.2.7 - Clinical Study Report: 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 NUMBER: DFI13803 - STUDY NAME: ASCEND-Peds 2020c.*
72. Sanofi. *Clinical Study Report: 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 phingomyelinase deficiency. STUDY NUMBER: DFI12712 - STUDY NAME: ASCEND 2021a.*
73. Sanofi. *Demographic data, data at baseline and medication details - Appendix 16.2.4 - Clinical Study Report: 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 NUMBER: DFI13803 - STUDY NAME: ASCEND-Peds 2021b.*
74. Sanofi. *Adverse event data Part 1 - Appendix 16.2.7 - Clinical Study Report: A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency. STUDY NUMBER: LTS13632. 2023.*
75. Sanofi. *Clinical Study Report: A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency. STUDY NUMBER: LTS13632. 2024a.*
76. Sanofi. *Clinical Study Report: 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 phingomyelinase deficiency. STUDY NUMBER: DFI12712 - STUDY NAME: ASCEND-OLE 2024b.*
77. Sanofi. *Efficacy and pharmacodynamic response data Part 1 - Appendix 16.2.6 - Clinical Study Report: A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency. STUDY NUMBER: LTS13632. 2024c.*
78. Sanofi. *Efficacy response data - Appendix 16.2.6 - Clinical Study Report: 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 NUMBER: DFII2712 - STUDY NAME: ASCEND-OLE 2024d.*
79. Sanofi. *Post hoc analyses - Clinical Study Report: 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 phingomyelinase deficiency.* 2026a.
80. Sanofi Genzyme (Sanofi). *Data Monitoring Committee - Appendix 16.1.9, Clinical Study Report: 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 phingomyelinase deficiency. STUDY NUMBER: DFII2712 - STUDY NAME: ASCEND 2021c.*
81. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *CTD 2.5 CLINICAL OVERVIEW (ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY) - olipudase alfa (GZ402665) 2021d.*
82. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *Fachinformation Xenpozyme® 4 mg/20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2026 [online]. 2026b [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.*
83. Scarpa M, Diaz GA, Giugliani R 2022. *Continued improvement in pulmonary outcomes in 3 clinical trials of olipudase alfa in children and adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency treated for 2 to 6.5 years.* Mol Genet Metab. 2022; 135 (2): S108-S108. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.11.285>.
84. Scarpa M, Diaz GA, Giugliani R 2025. *Long-Term Safety and Clinical Outcomes With Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Children and Adolescents With Acid Sphingomyelinase Deficiency.* Journal of inherited metabolic disease. 2025; 48 (5): e70086. <https://doi.org/10.1002/jimd.70086>.
85. Traila D, Oancea C, Tudorache E 2018. *Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias.* The Journal of international medical research. 2018; 46 (1): 448–456. <https://doi.org/10.1177/0300060517719767>.
86. Ware JE 2000. *SF-36 health survey update.* Spine. 2000; 25 (24): 3130–3139. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>.
87. Ware JE, Sherbourne CD 1992. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Medical care. 1992; 30 (6): 473–483.
88. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R 2019. *Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD).* Molecular genetics and metabolism. 2019; 126 (2): 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.014>.
89. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C 2022a. *A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results.* Genet Med. 2022; 24 (7): 1425–1436. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.021>.
90. Wasserstein MP, Barbato A, Gallagher RC 2022b. *Two-year results of the ASCEND trial of olipudase alfa adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency show parallel improvements in former placebo patients and further improvement in continuing olipudase alfa patients.* Mol Genet Metab. 2022; 135 (2): S126-S127. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.11.337>.

91. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH 2004. *The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study*. Pediatrics. 2004; 114 (6): e672-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0887>.
92. Wasserstein MP, Lachmann R, Hollak C 2023. *Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial*. Orphanet journal of rare diseases. 2023; 18 (1): 378. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02983-0>.
93. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC 2002. *Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry*. The American journal of medicine. 2002; 113 (2): 112–119. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01150-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01150-6).
94. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2025.pdf?__blob=publicationFile.
95. Yount SE, Choi SW, Victorson D 2011. *Brief, valid measures of dyspnea and related functional limitations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Value Health. 2011; 14 (2): 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.11.009>.
96. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS 2017. *Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford, England). 2017; 56 (3): 344–350. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew391>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Datum der Suche	05.03.2026	
Zeitsegment	1946 to 2026 March 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Lefebvre 2024 (Lefebvre 2024)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	203
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	213
3	Niemann-Pick.mp.	5244
4	1 or 2 or 3	5365
5	"Olipudase alfa".mp.	54
6	Xenpozyme.mp.	5
7	GZ402665.mp.	0
8	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	21
9	5 or 6 or 7 or 8	63
10	exp randomized controlled trial/	657181
11	controlled clinical trial.pt.	95761
12	(randomized or placebo or randomly).ab.	1260971
13	clinical trials as topic.sh.	206992
14	trial.ti.	360785
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	1758627
16	exp animals/ not humans.sh.	5427886
17	15 not 16	1623470
18	4 and 9 and 17	7
19	remove duplicates from 18	7

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.03.2026
Zeitsegment	January 2026

Suchfilter		Es werden keine Suchfilter, z. B. für Studientypen, verwendet.
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	24
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	17
3	Niemann-Pick.mp.	123
4	1 or 2 or 3	133
5	"Olipudase alfa".mp.	15
6	Xenpozyme.mp.	0
7	GZ402665.mp.	1
8	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	2
9	5 or 6 or 7 or 8	16
10	4 and 9	16
11	remove duplicates from 10	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname		MEDLINE
Suchoberfläche		Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Datum der Suche		05.03.2026
Zeitsegment		1946 to 2026 March 04
Suchfilter		Keine Einschränkung
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	203
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	213
3	Niemann-Pick.mp.	5244

4	1 or 2 or 3	5365
5	child*.mp.	3032411
6	p?ediatric.mp.	553693
7	adolescent*.mp.	2491713
8	5 or 6 or 7	4405437
9	4 and 8	1129
10	"Olipudase alfa".mp.	54
11	Xenpozyme.mp.	5
12	GZ402665.mp.	0
13	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	21
14	10 or 11 or 12 or 13	63
15	9 and 14	33
16	remove duplicates from 15	33

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.03.2026	
Zeitsegment	January 2026	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z. B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ASMD.mp.	24
2	"acid sphingomyelinase deficiency".mp.	17
3	Niemann-Pick.mp.	123
4	1 or 2 or 3	133
5	child*.mp.	222117
6	p*diatric.mp.	49634
7	adolescent*.mp.	177420
8	5 or 6 or 7	345118
9	4 and 8	47
10	"Olipudase alfa".mp.	15
11	Xenpozyme.mp.	0
12	GZ402665.mp.	1
13	"recombinant human acid sphingomyelinase".mp.	2

14	10 or 11 or 12 or 13	16
15	9 and 14	7
16	remove duplicates from 15	7

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	05.03.2026
Eingabeoberfläche	Expert Search
Link	Search ClinicalTrials.gov for: Other terms: (Niemann-Pick AND NOT Type C OR ASMD OR "acid sphingomyelinase deficiency") AND ("Olipudase alfa" OR GZ402665 OR "recombinant human acid sphingomyelinase" OR Xenpozyme) Card Expert Search ClinicalTrials.gov
Suchstrategie	(Niemann-Pick AND NOT Type C OR ASMD OR "acid sphingomyelinase deficiency") AND ("Olipudase alfa" OR GZ402665 OR "recombinant human acid sphingomyelinase" OR Xenpozyme)
Treffer	9

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.03.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Link	Clinical Trials register - Search for ((Niemann-Pick AND NOT Type C) OR ASMD OR "acid sphingomyelinase deficiency") AND ("Olipudase alfa" OR GZ402665 OR "recombinant human acid sphingomyelinase" OR Xenpozyme)
Suchstrategie	((Niemann-Pick AND NOT Type C) OR ASMD OR "acid sphingomyelinase deficiency") AND ("Olipudase alfa" OR GZ402665 OR "recombinant human acid sphingomyelinase" OR Xenpozyme)
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trial Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	05.03.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Acid Sphingomyelinase Deficiency
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die in Anhang 4-B1 dokumentierte Suchstrategie schließt die Suche nach weiteren Untersuchungen mit pädiatrischen Patienten bereits mit ein.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. Molecular genetics and metabolism. 2015; 116(1-2): 88–97. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.013	A2

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01722526	An Open-label, Multicenter, Ascending Dose Study of the Tolerability and Safety of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD); (NCT01722526); Stand: 30.07.2015 [online]. 2015 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01722526 .	A3
2	NCT06949358	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate Safety and Tolerability of Olipudase Alfa in Patients Who Completed the DFI12712 or the LTS13632 Study in France; (NCT06949358); Stand: 29.04.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06949358 .	A3
3	NCT05359276	Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD): Data Analysis of Adult and Pediatric Patients on Early Access to Olipudase Alfa in France; (NCT05359276); Stand: 06.02.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359276 .	A3
4	NCT04877132	Compassionate Use Program for Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients With Chronic Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD); (NCT04877132); Stand: 19.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04877132 .	A3

5	NCT06192576	A Prospective Observational Study to Assess the Long-term Safety and Immunogenicity of Olipudase Alfa Therapy During Routine Clinical Care in Pediatric Patients Less Than 2 Years of Age With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (NCT06192576); Stand: 31.10.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06192576 .	A3
6	NCT02004704	A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (NCT02004704); Stand: 03.07.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02004704 .	A3
7	NCT00410566	A Phase I, Single-Center, Single Dose, Dose Escalation Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD); (NCT00410566); Stand: 19.03.2015 [online]. 2015 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00410566 .	A2
8	NCT02292654	A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exploratory Efficacy of Olipudase Alfa in Pediatric Patients Aged <18 Years With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (NCT02292654); Stand: 23.03.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02292654 .	A3
EU-Clinical Trials Register			
9	2014-003198-40	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(...); (2014-003198-40) [online]. 0000 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003198-40 .	A3
10	2013-000051-40	A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (2013-000051-40) [online]. 0000 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000051-40 .	A3

Clinical Trial Information System			
11	EUCT-2024-515304-39-00	A Long-Term follow-up Study to evaluate safety and tolerability of olipudase alfa in patients who completed the DFI12712 or the LTS13632 Study in France - PTA17397; EUCT-2024-515304-39-00 [online]. 0000 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515304-39-00 .	A3

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01722526	An Open-label, Multicenter, Ascending Dose Study of the Tolerability and Safety of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD); (NCT01722526); Stand: 30.07.2015 [online]. 2015 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01722526 .	A4
2	NCT06949358	A Long-Term Follow-up Study to Evaluate Safety and Tolerability of Olipudase Alfa in Patients Who Completed the DFI12712 or the LTS13632 Study in France; (NCT06949358); Stand: 29.04.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06949358 .	A9
3	NCT05359276	Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD): Data Analysis of Adult and Pediatric Patients on Early Access to Olipudase Alfa in France; (NCT05359276); Stand: 06.02.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359276 .	A4
4	NCT04877132	Compassionate Use Program for Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy for Patients With Chronic Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD); (NCT04877132); Stand: 19.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04877132 .	A4

5	NCT06192576	A Prospective Observational Study to Assess the Long-term Safety and Immunogenicity of Olipudase Alfa Therapy During Routine Clinical Care in Pediatric Patients Less Than 2 Years of Age With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (NCT06192576); Stand: 31.10.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06192576 .	A4
6	NCT02004691	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; (NCT02004691); Stand: 07.11.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02004691 .	A5
7	NCT00410566	A Phase I, Single-Center, Single Dose, Dose Escalation Study of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) in Adults With Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD); (NCT00410566); Stand: 19.03.2015 [online]. 2015 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00410566 .	A4
EU-Clinical Trials Register			
8	2015-000371-26	A Phase 2/3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of olipudase alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (2015-000371-26) [online]. 0000 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000371-26 .	A5
9	2010-023953-12	EU-Clinical Trials Register. A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open-Label, Repeat Dose, Dose-Comparison Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency; (2010-023953-12) [online]. 0000 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023953-12 .	A5

Clinical Trial Information System			
10	EUCT-2024-515304-39-00	A Long-Term follow-up Study to evaluate safety and tolerability of olipudase alfa in patients who completed the DFI12712 or the LTS13632 Study in France - PTA17397; (EUCT-2024-515304-39-00) [online]. 0000 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515304-39-00 .	A9

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI12712 (ASCEND)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	• Untersuchung der Wirksamkeit von Olipudase alfa bei erwachsenen Patienten mit ASMD • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Olipudase alfa • Untersuchung der Wirkung von Olipudase alfa auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie ASCEND handelt es sich um eine multizentrische Phase-II/III-Studie, die sich aus einer PAP und einer ETP zusammensetzte. Die PAP bestand aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 52-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten zusätzlich zu Olipudase alfa (Interventionsarm) oder Placebo (Kontrollarm) BSC erhielten. In der offenen, bis zu 4 Jahre andauernden ETP, wurden alle Patienten mit Olipudase alfa + BSC weiterbehandelt. Zu Beginn der PAP (Baseline) wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 entweder Olipudase alfa oder Placebo zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>01.02.2016</u> • 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 ○ Rationale: Erhöhung der geplanten Anzahl der Patienten pro Studienarm von 14 auf 18. Um eine erhebliche Vergrößerung der gesamten Studienpopulation zu verhindern, wurde der Studienarm Olipudase alfa-Dosis = 1,0 mg/kg gestrichen. • Einschlusskriterium $SRS \geq 5$ hinzugefügt ○ Rationale: Erhöhung der statistischen Power der Auswertung des Endpunktes „Veränderung des SRS zu Woche 52“ • Einschlusskriterium Empfängnisverhütung präzisiert <u>08.02.2017</u> • Änderungen der Kriterien für das Vorliegen von DLT ○ Rationale: Es werden möglicherweise Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen aufgrund von ASMD abnormale LFT vorliegen. Bei diesen Patienten könnte aufgrund der normalen Schwankungen in den LFT fälschlicherweise eine DLT klassifiziert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. Die Änderung der Kriterien trägt diesem Umstand Rechnung. - Begleitmedikation: Hinzufügen von Empfehlungen bzgl. der konkomitanten Anwendung von kationischen amphiphilen Antihistaminika - Rationale: Diese Medikamente werden häufig angewandt. - Überwachung von Tabakgebrauch hinzugefügt - Rationale: Untersuchung möglicher Effekte auf Lungenerkrankungen, die mit ASMD zusammenhängen <u>24.08.2017</u> - Anpassung des Ausschlusskriteriums „Vorerkrankungen“ - Rationale: Die Ausnahme vom Ausschlusskriterium „Krebserkrankungen (diagnostiziert in den letzten 5 Jahren)“ bezog sich ursprünglich nur auf Patienten mit Basalzellkarzinom. Nach der Anpassung gilt die Ausnahme für alle Patienten mit nicht-melanozytären Hautkrebs. - Redaktionelle Änderungen am Ausschlusskriterium „Vorerkrankungen“ - Rationale: Vereinfachung der Sprache <u>26.01.2018</u> - Ausschlusskriterium Leberzirrhose gestrichen - Rationale: Leberzirrhose war ursprünglich ein Ausschlusskriterium, da vermutete wurde, dass durch die Abbauprodukte von ASM, die durch die Behandlung mit Olipudase alfa entstehen, eine bestehende Leberfibrose sich schneller zu einer Leberzirrhose entwickeln könnte. Diese Vermutung konnte in Langzeituntersuchungen nicht bestätigt werden. Daher war Leberzirrhose nicht länger ein Ausschlusskriterium. - Redaktionelle Änderungen an den Ausschlusskriterien - Rationale: Verwendung eindeutigerer Sprache <u>18.09.2018</u> - Redaktionelle Änderungen: Änderung von Formulierungen und Verwendung eindeutigerer Sprache <u>05.12.2018</u> - Redaktionelle Änderungen: Änderung von Formulierungen und Verwendung eindeutigerer Sprache

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>12.08.2019</u> - Redaktionelle Änderungen: Änderung von Formulierungen und Verwendung eindeutigerer Sprache <u>15.04.2020</u> Anpassung aufgrund der COVID-19-Pandemie: - Möglichkeit zur Heiminfusion hinzugefügt - Rationale: Ermöglichen der Weiterbehandlung mit Olipudase alfa im Fall von Maßnahmen, die im Rahmen der COVID-10-Pandemie durchgeführt werden - Hinzufügen eines Fragebogens zur Heiminfusion - Rationale: Erfassung der Erfahrung der Patienten mit der Heiminfusion - Hinzufügen einer Liste von Eignungsvoraussetzungen für die Heiminfusion - Rationale: Erfassung der Eignung der Patienten für Heiminfusion und Hinweise zu Sicherheitsmaßnahmen - Anpassung der Beobachtungszeit nach der Infusion von 3 auf 1 Stunde - Rationale: Anpassung entsprechend der Beobachtungszeit in anderen Studien - Dosisanpassung nach verpasster Dosis: Bekam der Patient vor Behandlungsunterbrechung eine Dosis von 0,6 mg / kg und verpasste 3 oder mehr Dosen, beginnt die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 0,3 mg / kg. - Rationale: Sicherere Wiederaufnahme der Behandlung nach 3 oder mehr verpassten Dosen
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Unterschiedene Einverständniserklärung - Männliche und weibliche Patienten, mindestens 18 Jahre alt - Ein dokumentierter Mangel an ASM (nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten) in Verbindung mit einer klinischen Diagnose, die ASMD Typ B entspricht. - Eine DL_{CO} von ≤ 70 % vom Sollwert - Ein Milzvolumen von ≥ 6 MN. Patienten, bei denen bereits ein Teil der Milz in einer Teil-Splenektomie entfernt worden war, mussten ein restliches Milzvolumen von ebenfalls ≥ 6 MN aufweisen. Die Teil-Splenektomie musste mindestens ein Jahr her sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ein Wert von ≥ 5 auf dem SRS-Fragebogen • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest auf β-HCG vorlegen. • Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mussten abstinenter sein oder für bis zu 15 Tage nach der letzten Infusion 2 akzeptierte, effektive Verhütungsmethoden anwenden. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor Einschluss in die Studie ein anderes Prüfpräparat erhalten • Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen inklusive schwerer Begleiterkrankungen; schwere Herzerkrankungen (z. B. klinisch relevante Arrhythmie, mittelschwere oder schwere pulmonale Hypertonie, klinisch relevanter Herzklappenfehler oder $< 40\%$ linksventrikuläre Ejektionsfraktion); aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; HIV-Infektion; Krebserkrankungen (andere als nicht-melanozytärer Hautkrebs, diagnostiziert in den letzten 5 Jahren) oder jede andere schwere Vorerkrankung, die eine Teilnahme an der Studie ausschließen würde • Eine Thrombozytenzahl von $< 60 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (Durchschnitt von 2 Messungen) • Eine INR $> 1,5$ • ALT oder AST $> 250 \text{ IU / L}$ oder Gesamtbilirubin $> 1,5 \text{ mg / dL}$ (ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom) • Größere Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber) • Geplante Krankenhausaufenthalte während der Studie, inklusive freiwilliger Operationen und exklusive der im Studienprotokoll festgelegten Leberbiopsien • Patient ist nach Ansicht des Prüfers nicht in der Lage, die Anforderungen der Studie zu erfüllen. • Unwillen oder Unfähigkeit, 1 Tag vor und 3 Tage nach jeder Infusion auf den Verzehr von Alkohol zu verzichten. Blutalkoholmessungen sind nicht notwendig. • Unwillen oder Unfähigkeit, 10 Tage vor und 3 Tage nach den im Protokoll festgelegten Leberbiopsien auf die Anwendung von Medikamenten oder pflanzliche Präparate, die potenziell hepatotoxisch wirken oder Blutungen auslösen/verstärken, zu verzichten. Dazu gehören z. B. 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Coenzym-A-Reduktase-Hemmer, Erythromycin, Valproinsäure, Antidepressiva, Kava, Echinacea, Antikoagulanzen, Ibuprofen, Aspirin, knoblauchhaltige Nahrungsergänzungsmittel, Ginkgo oder Ginseng. • Patienten, die Medikamente benötigen, welche die Olipudase alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin oder trizyklische Antidepressiva) • Patienten, die eine invasive Beatmung benötigen • Patienten, die für mehr als 12 Stunden täglich (während der Wachphase) eine non-invasive Beatmung benötigen. • Patientinnen, die stillen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 24 Zentren in 17 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Spanien, Tunesien, Türkei, UK, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	<u>PAP</u> <u>Interventionsarm</u> • Olipudase alfa 3,0 mg/kg i.v., q2w + BSC • Dosissteigerung gemäß Fachinformation in den ersten 14 Wochen <u>Kontrollarm</u> • Placebo i.v., q2w + BSC • Verabreichung in den ersten 14 Wochen hinsichtlich Volumen, Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen analog zum Interventionsarm <u>ETP</u> <u>Interventionsarm</u> • Olipudase alfa 3,0 mg/kg i.v., q2w + BSC • In den ersten 14 Wochen zusätzlich ein der Dosis Eskalation im Kontrollarm entsprechendes Placebo <u>Kontrollarm</u> • Olipudase alfa 3,0 mg/kg i.v., q2w + BSC • Dosissteigerung gemäß Fachinformation in den ersten 14 Wochen • In den ersten 14 Wochen zusätzlich Placebo i.v., q2w

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse aus der ETP zur Bestätigung des Langzeiteffekts der prozentualen Veränderung des Milzvolumens ergänzend zu den Ergebnissen aus der PAP dargestellt. Zur Bestätigung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Olipudase alfa werden darüber hinaus die Ergebnisse für UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergänzend für PAP und ETP berichtet. Für alle übrigen Endpunkte bleibt die Darstellung im Nutzendossier den Ergebnissen aus der PAP vorbehalten. <u>Primäre Endpunkte</u> • Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (in MN) • Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in % vom Sollwert) <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (in MN) • Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahlen • Veränderung der Schwere der Fatigue, gemessen mit Item 3 des BFI • Veränderung der Schwere des Schmerzes, gemessen mit Item 3 des BPI-SF • Veränderung der Symptomschwere, gemessen mit dem FACIT-Dyspnea-SF • Änderung des SRS <u>Explorative Endpunkte</u> • Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS • Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC • Gesundheitszustand gemäß EQ VAS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2 <u>Sicherheitsendpunkte</u> • UE gesamt • UE nach Schweregrad • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von besonderem Interesse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>08.02.2017</u> • Hinzufügen des PGIS of ASMD und des PGIC ◦ Rationale: Anforderung der Food and Drug Administration, USA <u>26.01.2018</u> • Änderung der Hierarchie der sekundären Endpunkte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Rationale: In der ursprünglichen Hierarchie der sekundären Endpunkte war der SRS vor den klinisch relevanten Endpunkten Lebertumoren, Thrombozytenzahl, Fatigue, Schmerz und Dyspnoe eingeordnet. Die hierarchische Testprozedur hätte dazu geführt, dass bei einem nicht-signifikanten Ergebnis für den SRS die restlichen klinisch relevanten Endpunkte nicht getestet worden wären. Um dies zu verhindern, wurde die Hierarchie der sekundären Endpunkte angepasst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung basierte auf den beiden primären Wirksamkeitseindpunkten (prozentuale Änderung des Milzvolumens und prozentuale Änderung der DL_{CO}) • Annahmen für die prozentuale Änderung des Milzvolumens: ○ Standardabweichung: 11,8 % (basierend auf den Daten vorangegangener ASMD- und Morbus-Gaucher-Typ-1-Studien) ○ Eine mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung des Milzvolumens von 30 % zwischen der Olipudase alfa- und der Kontrollgruppe von Baseline zu Woche 52 ○ Eine erwartete Ausschlussrate aus der mITT-Population von 11 % ○ Signifikanzlevel: 5 % ○ 36 Patienten ○ Power: 0,99 • Annahmen für die prozentuale Veränderung der DL_{CO}: ○ Standardabweichung: 20 % (basierend auf der Olipudase alfa Phase-Ib-Studie DFI13412) ○ Eine mittlere Differenz in der prozentualen Veränderung der DL_{CO} (als % vom Sollwert) von 25 % zwischen der Olipudase alfa- und der Kontrollgruppe von Baseline zu Woche 52 ○ Eine erwartete Ausschlussrate aus der mITT-Population von 11 % ○ Signifikanzlevel: 5 % ○ 36 Patienten ○ Power: 0,93 Für beide Endpunkte wird bei 36 Patienten (18 pro Studienarm) eine angemessene Power erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Während der PAP waren keine Zwischenanalysen geplant. Ein aus regulatorischen Gründen erstellter 1. Zwischenbericht vom 19.08.2020 enthält die bis zum 19. Dezember 2019 erhobenen Daten. Ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Studienbericht vom 22.09.2021 präsentiert alle zum Ende der 52-wöchigen PAP erfassten Daten. Die Phase endete mit der letzten Visite des letzten Patienten am 15.03.2021. Der finale CSR vom 24.4.2024 beinhaltet die Daten aus der ETP, die am 19.10.2023 mit der letzten Visite des letzten Patienten endete.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines IXRS.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 mittels Randomisierung in 4er-Blöcken einem der beiden Studienarme zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jedem Patienten wurde vom IXRS eine spezifische 9-stellige Identifikationsnummer zugeordnet. Die Studienmedikations-Kits wurden von einem unverblindeten Pharmazeuten am Studienzentrum vorbereitet. Jedem Patienten wurde eine angemessene Anzahl an Durchstechflaschen vom IXRS auf Basis des Gewichts, der aktuellen Dosisstufe und dem Studienarm zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom IXRS erzeugt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studienpersonal und Patienten waren sowohl während der gesamten Dauer der PAP als auch während der Dosiseskulation zu Beginn der ETP verblindet. Während der Dosiseskulation in der PAP folgte die Verabreichung von Placebo im Kontrollarm zur Aufrechterhaltung der Verblindung demselben Schema hinsichtlich Volumen, Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen wie bei der entsprechenden Dosis von Olipudase alfa im Interventionsarm. Die Dosiseskulation von Olipudase alfa im Kontrollarm zu Beginn der ETP erfolgte doppelblind nach demselben Schema wie im Interventionsarm zu Studienbeginn. Das bedeutet, die Patienten des Kontrollarms erhielten weiter Placebo zusätzlich zur aufsteigenden Olipudase alfa-Dosis, während den Patienten im Interventionsarm zusätzlich zu ihrer maximalen Olipudase alfa-Dosis ein der Dosiseskulation entsprechendes Placebo verabreicht wurde. Zur Gewährleistung der Verblindung der PAP blieb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Studie doppelblind, bis der letzte Patient aus dem Kontrollarm die maximale Dosis von 3,0 mg/kg Olipudase alfa erreicht hatte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Infusionslösungen, die entweder Olipudase alfa oder Placebo enthielten, waren äußerlich nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Endpunkte</u> - Analysepopulation = mITT Die mITT-Population schließt alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Infusion (teilweise oder vollständig) erhalten haben - MMRM mit Baseline-Wert, Alter zu Baseline, Behandlungsgruppe, Studienvisite sowie der Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe als Kovariate. - Das MMRM nimmt fehlende Werte als MAR an. - Adjustierung für Multiplizität: - Vergleich der Studienarme in den beiden primären Endpunkten (Milzvolumen, DL_{CO}) - Signifikanzniveau von 5 % wird beibehalten durch die Anwendung der Hochberg-Methode (2-seitige Hypothesentestung von 2 Endpunkten): Der größere der beiden p-Werte wird mit 0,05 verglichen. Wenn dieser < 0,05 ist, sind beide Endpunkte signifikant. Wenn der größere p-Wert ≥ 0,05 und der kleinere p-Wert < 0,025 ist, ist nur der Endpunkt mit dem kleineren p-Wert signifikant. - Für die primären Endpunkte prozentuale Veränderung des Milzvolumens und prozentuale Veränderung der DL_{CO} wurden Verringerungen um ≥ 30 % bzw. ≥ 15 % gegenüber Baseline als Responsekriterien definiert und im Dossier dargestellt. <u>Sekundäre Endpunkte</u> - Analysepopulation = mITT - MMRM - Das MMRM nimmt fehlende Werte als MAR an. - Hierarchische Testung der sekundären Endpunkte nur, wenn beide primären Endpunkte nach Hochberg-Methode signifikant sind. Erreicht einer der primären Endpunkte keine Signifikanz, wird die Testung der sekundären Endpunkte als explorativ angesehen. - Signifikanzniveau von 5 % wird beibehalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erreicht ein Endpunkt keine Signifikanz, stoppt die hierarchische Testprozedur, alle folgenden p-Wert werden als explorativ angesehen. • Für die sekundären Endpunkte wurden folgende Veränderungen gegenüber Baseline als Responsekriterien definiert und im Dossier dargestellt: ○ SRS: ≥ 18 Punkte ○ BFI, Item 3: $\geq 1,7$ Punkte ○ BPI-SF, Item 3: ≥ 4 Punkte ○ FACIT-Dyspnea-SF: ≥ 7 Punkte ○ PGIS: $\geq 0,6$ Punkte ○ PGIC: 1, 2 oder 3 Punkte ○ EQ VAS: ≥ 15 Punkte ○ SF-36v2: ≥ 10 Punkte
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden für die primären Endpunkte durchgeführt: • Schweregrad der Milzvergrößerung bei Baseline (schwer vs. nicht schwer) • Schweregrad der Einschränkung der DL_{CO} (schwer vs. nicht schwer) • Abnormale ALT- oder AST-Werte bei Baseline (ALT oder AST ≥ 1 Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) vs. ALT und AST < 1 ULN) • Abnormale Gesamt-Bilirubin-Werte bei Baseline (Gesamt-Bilirubin $\geq 1,5$ ULN vs. Gesamt-Bilirubin $< 1,5$ ULN) • Anwesenheit vs. Abwesenheit von portaler Hypertension bei Baseline
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-14 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>PAP</u> a) Randomisiert: N = 36 • Olipudase alfa + BSC: N = 18 • Placebo + BSC: N = 18 b) Randomisiert und behandelt: N = 36 • Olipudase alfa + BSC: N = 18 • Placebo + BSC: N = 18 c) Für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: N = 36 • Olipudase alfa + BSC: N = 18 • Placebo + BSC: N = 18 <u>ETP</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a) b) Aufgenommen und behandelt: N = 35 • Olipudase alfa/Olipudase alfa + BSC: N = 18 • Placebo/Olipudase alfa + BSC: N = 17 c) Für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Olipudase alfa/Olipudase alfa + BSC: N = 18 • Placebo/Olipudase alfa + BSC: N = 17
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten: n = 7 (19,4 %) <u>PAP</u> • Olipudase alfa + BSC: n = 0 (0,0 %) • Placebo + BSC: n = 1 (5,6 %) ○ Mangelnde Compliance: n = 1 (5,6 %) <u>ETP</u> • Olipudase alfa/Olipudase alfa + BSC: n = 2 (11,1 %) ○ Rücknahme des Einverständnisses: n = 1 (5,6 %) ○ Andere: n = 1 (5,6 %) • Placebo/Olipudase alfa + BSC: n = 4 (23,5 %) ○ UE: n = 1 (5,9 %) ○ Rücknahme des Einverständnisses: n = 1 (5,9 %) ○ Schwangerschaft: n = 1 (5,9 %) ○ Andere: n = 1 (5,9 %)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die 1. Visite des 1. Patienten erfolgte am 18.12.2015. Die PAP endete am 15.03.2021 und die ETP am 19.10.2023 mit der letzten Visite des letzten Patienten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis zu finden.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

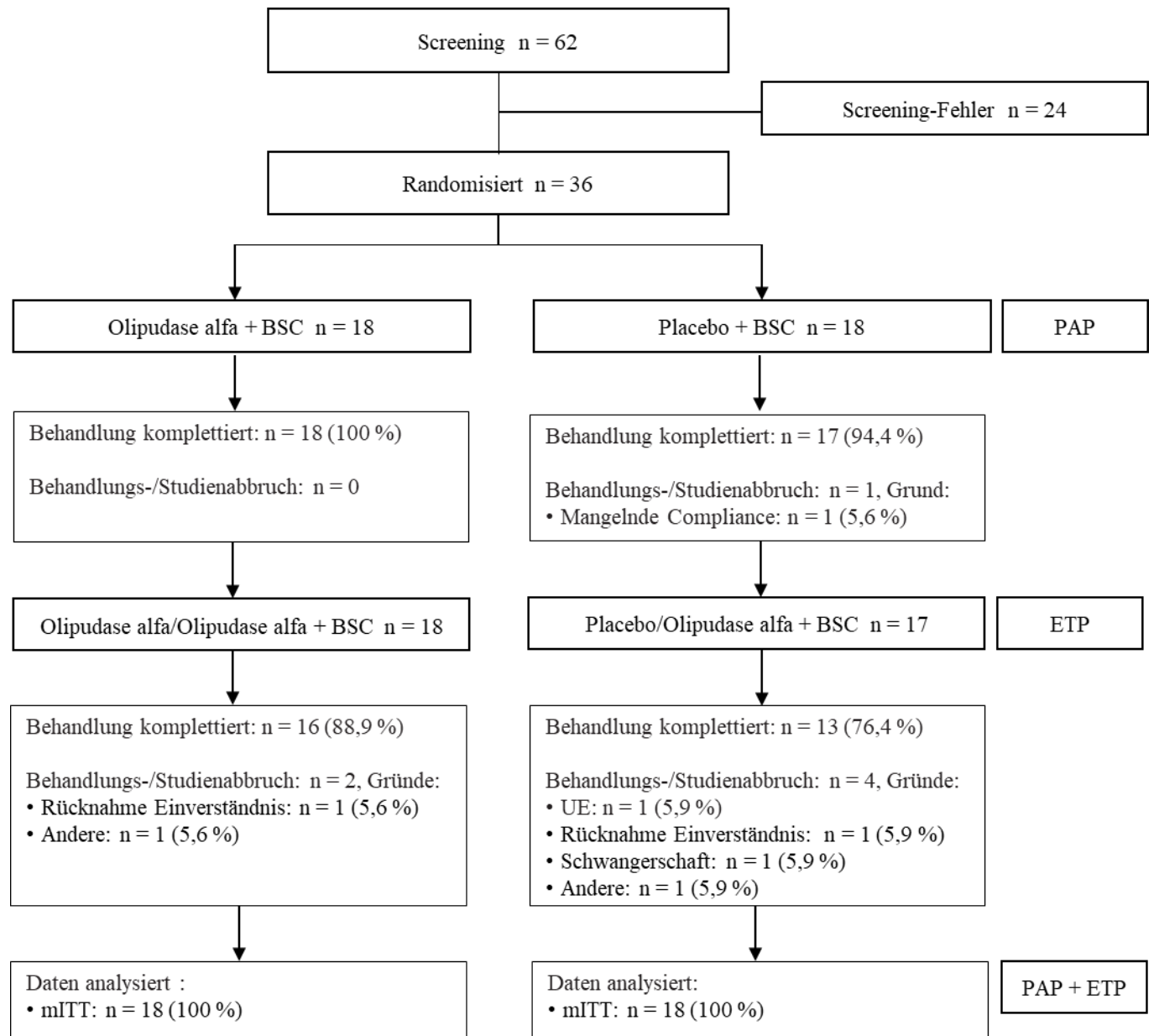


Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie ASCEND – mITT-Population

Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DFI13803 (ASCEND-Peds)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	A Phase I/II, 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 ASMD ASCEND-Peds ist eine abgeschlossene, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie mit wiederholter Gabe bei pädiatrischen Patienten im Alter von < 18 Jahren mit ASMD außerhalb des ZNS. Die Studiendauer umfasste eine Screening-Phase von bis zu 60 Tagen und eine Behandlungsphase von 64 Wochen. Darüber hinaus war eine Nachbeobachtungsphase von bis zu 37 Tagen geplant. Die Nachbeobachtungsphase entfiel, da alle Patienten nach Komplettierung der Studie ASCEND-Peds in die Langzeitstudie LTS13632 wechselten und weiter mit Olipudase alfa behandelt wurden. Studiensponsor war Sanofi, Frankreich.
2	Einleitung Hintergrund	ASMD ist eine sehr schwere, progredient verlaufende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher die Patienten eine Vielzahl an neurologischen oder viszerale Manifestationen und Symptomen aufweisen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung führen können. Es handelt sich um einen genetischen Defekt, der zu einer verringerten Aktivität der ASM führt. Dies bedingt eine progressive Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems z. B. in Leber und Lunge. In der Leber sind neben den Kupffer-Zellen auch die Hepatozyten betroffen. Die veränderten Zellen führen bei über 90 % der Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, welche häufig gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie). Diese krankhafte Vergrößerung und die Akkumulation von Sphingomyelin schädigen das Gewebe und führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Folgen sind oft schwerwiegende und teilweise lebensbedrohliche Symptome. Neben der Leber ist die Lunge am häufigsten von der Akkumulation des Sphingomyelins betroffen. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt bei vielen Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung dazu. Leberversagen bildet gemeinsam mit Atemwegserkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ B. Aufgrund der hohen Morbidität der Patienten nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung auch die Lebensqualität der Patienten immer weiter ab. Mit Olipudase alfa (Xenpozyme[®]) steht die erste und einzige kausale Therapieoption für Patienten mit ASMD Typ A/B oder B zur Verfügung, welche an der Ursache von ASMD, der Akkumulation von Sphingomyelin, ansetzt. Olipudase ist eine rekombinante, humane, ASM, die mittels rekombinanter DNA-Technologie in CHO hergestellt und vermutlich proteolytisch zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. Der Wirkstoff reduziert die Anreicherung von Sphingomyelin in den Organen von Patienten mit ASMD.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wurde an 6 Zentren in Brasilien (1), Frankreich (1), Deutschland (1), Italien (1), Großbritannien (1) und den USA (1) durchgeführt. <u>Einschlusskriterien:</u> • Unterschriebene Einverständniserklärung (Erziehungsberechtigte(r) des Patienten und/oder Patient) • Männliche und weibliche pädiatrische Patienten < 18 Jahre mit dokumentierter ASMD (nachgewiesen in peripheren Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten) • Ein Milzvolumen ≥ 5 MN. Patienten, bei denen bereits ein Teil der Milz in einer Teil-Splenektomie entfernt worden war, mussten ein restliches Milzvolumen von ebenfalls ≥ 5 MN aufweisen. • Ein z-Score für die Körpergröße von -1 oder niedriger • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorlegen. • Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mussten abstinent sein oder 2 akzeptierte, effektive Verhütungsmethoden anwenden. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Patient leidet an einer der folgenden Vorerkrankungen: - Aktive, schwere Begleiterkrankung - Aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion - Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus - Zirrhose (Bestimmung anhand klinischer Untersuchung) - Schwere Herzerkrankungen (z. B. klinisch relevante Arrhythmie, mittelschwere oder schwere pulmonale Hypertonie, klinisch relevanter Herzklappenfehler oder < 40 % linksventrikuläre Ejektionsfraktion) - Krebserkrankungen (andere als nicht-melanozytärer Hautkrebs, diagnostiziert in den letzten 5 Jahren) - Alle anderen zu berücksichtigende Gründe, die einen signifikanten Einfluss auf die Einhaltung der Studienbedingungen, inklusive aller vorgeschriebenen Untersuchungen und Follow-Up-Aktivitäten, haben können. • Patient zeigt akute oder schnell fortschreitende neurologische Abnormalitäten • Patient ist homozygot für die <i>SMPDI</i>-Genmutationen R495L, L302P oder fs330, oder es liegt eine Kombination dieser Mutationen vor • Patient zeigt eine Verzögerung der Grobmotorik • Größere Organtransplantation (z. B. Knochenmark oder Leber) • Patienten, die eine invasive Beatmung benötigen • Patienten, die für mehr als 12 Stunden täglich (während der Wachphase) eine non-invasive Beatmung benötigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient ist nach Ansicht des Prüfers nicht in der Lage die Anforderungen der Studie zu erfüllen • Eine Thrombozytenzahl $< 60 \times 10^3 / \mu\text{L}$ zum Zeitpunkt des Screenings • ALT oder ALT $> 250 \text{ IU / L}$ oder Gesamtbilirubin $> 1,5 \text{ mg / dL}$ zum Zeitpunkt des Screenings • Eine INR $> 1,5$ zum Zeitpunkt des Screenings • Unwillen oder Unfähigkeit 1 Tag vor und 3 Tage nach jeder Infusion auf den Verzehr von Alkohol zu verzichten. Blutalkoholmessungen sind nicht notwendig. • Geplante Krankenhausaufenthalte während der Studie, inklusive freiwilliger Operationen • Patienten, die Medikamente benötigen, welche die Olipudase alfa-Aktivität verringern könnten (z. B. Fluoxetin, Chlorpromazin oder trizyklische Antidepressiva) • Patientinnen, die stillen
4	Intervention	Die Dosis von Olipudase alfa wurde mit 0,03 mg/kg Körpergewicht i.v. begonnen und schrittweise q2w auf maximal 3,0 mg/kg i.v. zu Beginn von Woche 16 gesteigert. Die Dosis von 3,0 mg/kg q2w wurde als empfohlene Erhaltungsdosis für die restliche Behandlungsdauer bis Woche 64 beibehalten. Patienten, die 3,0 mg/kg Olipudase alfa nicht tolerieren konnte, erhielten die höchste verträgliche Dosis bis zum Behandlungsende. Die Infusionsdauer betrug je nach Dosierung 20 Minuten bis 4,5 Stunden. Alle Patienten erhielten unterstützende Begleitmedikation im Sinne von BSC.
5	Ziele	• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit • Explorative Untersuchung der Wirksamkeit • Untersuchung der Pharmakokinetik • Untersuchung der Pharmakodynamik
6	Zielkriterien	<u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> • UE inklusive infusionsassoziierte Reaktionen • Körperliche Untersuchungen • Neurologische Untersuchungen • Klinische Laboruntersuchungen • Vitalparametermessungen • Elektrokardiogramm • Sicherheitsbiomarker • Doppler-Echokardiographie • Doppler-Ultraschall der Leber • Bewertung der Immunantwort <u>Explorative Wirksamkeit</u> • Milz- und Lebertvolumen (MN), gemessen mittels MRT des Abdomens • DL_{CO} mittels PFT • Körpergröße (z-Score) • Fragebögen zum Gesundheitszustand

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ PedsQL-MFS ○ PedsQL-PPQ • Fragebogen zur Lebensqualität ○ PedsQL-GCS • Bewertung der infiltrativen Lungenerkrankung mittels hochauflösender Computertomographie und Röntgenbild der Lunge • Knochenalter mittels Röntgenbildes der Hand • Fahrradergometrie • Physician's Global Assessment of Change • Wirksamkeitsbiomarker • Lipidprofil • Knochenbiomarker • Testung der kognitiven und adaptiven Funktionen <u>Pharmakokinetik</u> <u>Pharmakodynamik</u>
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Es wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt, die Fallzahl beruht auf empirischen Überlegungen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Alle Patienten erhielten Olipudase alfa + BSC. Die Patienten wurden sequenziell in 3 Alterskohorten rekrutiert, beginnend mit Jugendlichen (12 – < 18 Jahre), danach Kinder (6 – < 12 Jahre), zum Schluss Kleinkinder (0 – < 6 Jahre). Die Aufnahme in die jeweils nächste Kohorte begann nach Abschluss der Dosisescalation von 3 Patienten in der vorherigen Kohorte.
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten analysierten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden	<u>Analysesets:</u> Die Analyse der Sicherheitsparameter basierte auf der Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Zur Auswertung der Wirksamkeitsparameter wurde die mITT-Population berücksichtigt, die ebenfalls alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Da alle Patienten im Rahmen der Studie mit Olipudase alfa behandelt wurden, entsprachen sowohl Sicherheits- als auch mITT-Population der ITT-Population. <u>Wirksamkeitsendpunkte:</u> Die Ergebnisse wurden für Milz- und Lebervolumen, DLCO, Körpergröße (z-Score) sowie die PedsQL-Fragebogenerhebungen als prozentuale Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline anhand eines Regressionsmodells mit dem Ausgangswert als Kovariate analysiert. Es wurden MW (SD) und LS-M (SE) mit 95 %KI und p-Wert bestimmt. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte deskriptiv (Anzahl und prozentualer Anteil).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Patientenfluss zum Studienende am 09.12.2019: • Aufgenommen: N = 20 • Behandelt: N = 20 • Behandlungsphase abgeschlossen: N = 20 Alle Patienten wurden im Anschluss an die 64-wöchige Behandlungsphase der Studie ASCEND-Peds im Rahmen der Langzeitstudie LTS13632 mit Olipudase alfa + BSC weiter behandelt. Das Flow-Chart ist in Abbildung 4-15 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie begann mit Einschluss des ersten Patienten am 01.05.2015, der zuletzt eingeschlossene Patient beendete die Studie am 09.12.2019. Damit war die Studie planmäßig abgeschlossen.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die 20 Patienten verteilten sich folgendermaßen auf die 3 Alterskohorten: 4 Jugendliche, 9 Kinder und 7 Kleinkinder. Beide Geschlechter waren gleich vertreten (je 50 %), die Mehrheit der Patienten hatte eine weiße Hautfarbe (85 %) und kam aus westlichen Ländern (Europa und USA, 90 %).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend (einarmige Studie)
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 20 Patienten wurden in die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
19	Unerwünschte Wirkungen	Ausführliche Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.7
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Olipudase alfa wurde von den Patienten aller Alterskohorten im Allgemeinen gut vertragen. Nach einem Jahr Behandlung mit Olipudase alfa zeigten sich Verbesserungen für die Wirksamkeitsparameter, ebenfalls über alle Alterskohorten hinweg. Insgesamt fiel das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Olipudase alfa bei den pädiatrischen Patienten günstig aus.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Daten von Patienten aus Deutschland vor.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend
a: nach TREND 2004 Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis zu finden.		

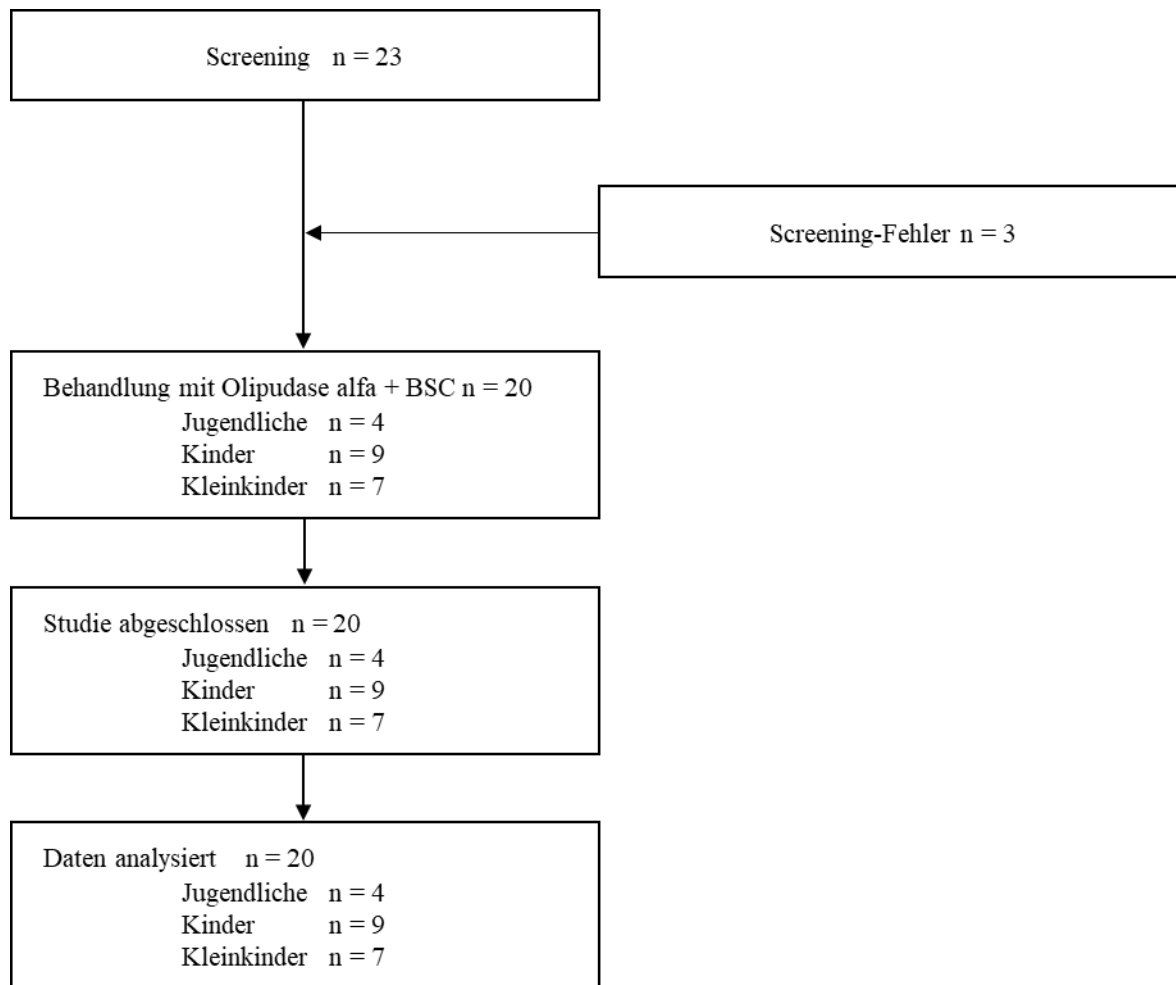


Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie ASCEND-Peds – mITT-Population

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LTS13632

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients with ASMD LTS13632 ist eine abgeschlossene, nicht randomisierte, multizentrische, offene Phase-II-Langzeitstudie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit ASMD, die zuvor im Rahmen der klinischen Phase Ib-Studie DFI13412 bzw. der klinischen Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds mit Olipudase alfa behandelt wurden. Die Behandlungsdauer lag bei den erwachsenen Patienten im Median bei mehr als 9 Jahren und bei den pädiatrischen Patienten bei mehr als 6 Jahren. Studiensponsor war Sanofi (Genzyme Corporation). Im Rahmen des Nutzendossiers werden ausschließlich die Langzeitergebnisse des Endpunkts prozentuale Veränderung des Milzvolumens für die pädiatrischen Patienten berücksichtigt. Daher beschränken sich die spezifischen Beschreibungen ab Item 3 auf die pädiatrischen Patienten und den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens.
2	Einleitung Hintergrund	ASMD ist eine sehr schwere, progredient verlaufende und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher die Patienten eine Vielzahl an neurologischen oder viszerale Manifestationen und Symptomen aufweisen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung führen können. Es handelt sich um einen genetischen Defekt, der zu einer verringerten Aktivität der ASM führt. Dies bedingt eine progressive Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems z.B. in Leber und Lunge. In der Leber sind neben den Kupffer-Zellen auch die Hepatozyten betroffen. Die veränderten Zellen führen bei über 90 % der Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, welche häufig gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie). Diese krankhafte Vergrößerung und die Akkumulation von Sphingomyelin schädigen das Gewebe und führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Folgen sind oft schwerwiegende und teilweise lebensbedrohliche Symptome. Neben der Leber ist die Lunge am häufigsten von der Akkumulation des Sphingomyelins betroffen. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt bei vielen Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung dazu. Leberversagen bildet gemeinsam mit Atemwegserkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ B. Aufgrund der hohen Morbidität der Patienten nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung auch die Lebensqualität der Patienten immer weiter ab. Mit Olipudase alfa (Xenpozyme[®]) steht die erste und einzige kausale Therapieoption für Patienten mit ASMD Typ A/B oder B zur Verfügung, welche an der Ursache von ASMD, der Akkumulation von Sphingomyelin, ansetzt. Olipudase ist eine rekombinante, humane, ASM, die mittels rekombinanter DNA-Technologie in CHO hergestellt und vermutlich proteolytisch zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. Der Wirkstoff reduziert die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anreicherung von Sphingomyelin in den Organen von Patienten mit ASMD.
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wurde an 6 Zentren in Brasilien (1), Frankreich (1), Deutschland (1), Italien (1), Großbritannien (1) und den USA (1) durchgeführt. <u>Einschlusskriterien:</u> • Der Patient komplettierte die Behandlungsphase der Studie ASCEND-Peds zu Olipudase alfa mit einem nach Einschätzung des Prüfarztes und des Sponsors akzeptablen Sicherheitsprofil • Der Patient und/oder die Erziehungsberechtigten sind willens und in der Lage, eine schriftliche, unterzeichnete Einwilligungserklärung abzugeben • Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Urin-Schwangerschaftstest auf Beta-humanes Choriongonadotropin vorweisen. • Patientinnen im gebärfähigen Alter und geschlechtsreife Patienten müssen bereit sein, echte Enthaltbarkeit zu praktizieren oder 2 akzeptierte, wirksame Methoden der Schwangerschaftsverhütung bis zu 15 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Der Patient hat eine neue Erkrankung oder eine Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung, aufgrund derer nach Ansicht des Prüfarztes für die Studienteilnahme ungeeignet erscheint oder die seine Teilnahme bzw. den Abschluss der Studie beeinträchtigen könnte. • Der Patient ist nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage, die Studienanforderungen zu befolgen. • Der Patient ist nicht willens oder nicht in der Lage, während der Dauer der Behandlungsperiode einen Tag vor und 3 Tage nach jeder Infusion mit Olipudase alfa auf Alkohol zu verzichten.
4	Intervention	Im Rahmen der Studie ASCEND-Peds erhielten alle Patienten die empfohlene Erhaltungsdosis von Olipudase alfa in Höhe von 3,0 mg/kg q2w, mit der sie in der Studie LTS13632 weiterbehandelt wurden.
5	Ziele	Beschreibung der Langzeitwirksamkeit von Olipudase alfa
6	Zielkriterien	Veränderung des Milzvolumens mittels MRT des Abdomens
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Die Fallzahl wurde auf Basis der Patienten bestimmt, die die Behandlung in der Studie ASCEND-Peds komplettierten. Es wurde erwartet, dass 12 Patienten aus der Studie ASCEND-Peds in die Studie LTS13632 wechselten.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Alle Patienten erhielten Olipudase alfa + BSC in denselben Kohorten, denen sie in der Studie ASCEND-Peds zugeteilt waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation										
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offene Studie).										
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in dem entsprechenden Analyseset erfasst und bewertet.										
11	Statistische Methoden	<u>Analyseset:</u> Der Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde für die Sicherheitspopulation analysiert, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Da alle Patienten im Rahmen der Studie LTS13632 mit Olipudase alfa + BSC behandelt waren, entsprach die Sicherheitspopulation der ITT-Population. Die Endpunktergebnisse wurden als prozentuale Veränderung zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert vor der ersten Infusion in der Studie ASCEND-Peds anhand eines ANCOVA-Modells analysiert. Es wurden MW (SD) und LS-M (SE) mit 95 %-KI und p-Wert bestimmt.										
	Resultate											
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Patientenfluss zum Studienende am 06.09.2023: • Aufgenommen: N = 20 • Behandelt: N = 20 <table><tr><th>Behandlungsdauer</th><th>Anzahl Patienten, n (%)</th></tr><tr><td>≥ 4 – < 5 Jahre</td><td>7 (35,0)</td></tr><tr><td>≥ 5 – < 6 Jahre</td><td>3 (15,0)</td></tr><tr><td>≥ 6 – < 7 Jahre</td><td>4 (20,0)</td></tr><tr><td>> 7 Jahre</td><td>6 (30,0)</td></tr></table> Die 20 Patienten wurden zwischen 4 Jahren (7 Patienten) und mehr als 7 Jahren (6 Patienten) mit Olipudase alfa + BSC behandelt. Die Behandlungsdauer schließt die Behandlungsdauer in der jeweiligen Vorläuferstudie ein. Das Flow-Chart ist in Abbildung 4-16 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.	Behandlungsdauer	Anzahl Patienten, n (%)	≥ 4 – < 5 Jahre	7 (35,0)	≥ 5 – < 6 Jahre	3 (15,0)	≥ 6 – < 7 Jahre	4 (20,0)	> 7 Jahre	6 (30,0)
Behandlungsdauer	Anzahl Patienten, n (%)											
≥ 4 – < 5 Jahre	7 (35,0)											
≥ 5 – < 6 Jahre	3 (15,0)											
≥ 6 – < 7 Jahre	4 (20,0)											
> 7 Jahre	6 (30,0)											
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie ist beendet. Der erste Patient wurde am 04.12.2013 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient beendete die Studie am 06.09.2023.										
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die Patienten wurden in die Vorläuferstudie ASCEND-Peds sequenziell in 3 Alterskohorten rekrutiert, beginnend mit Jugendlichen (12 – < 18 Jahre), danach Kinder (6 – < 12 Jahre), zum Schluss Kleinkinder (0 – < 6 Jahre). Die Aufnahme in die jeweils nächste Kohorte begann nach Abschluss der Dosiseskalation von 3 Patienten in der vorherigen Kohorte. Die 20 Patienten verteilten sich folgendermaßen auf die 3 Alterskohorten: 4 Jugendliche, 9 Kinder und 7 Kleinkinder. Insgesamt waren die Patienten auf beide Geschlechter gleich verteilt (je 50 %), die Mehrheit hatte eine weiße Hautfarbe (85 %) und kam aus westlichen Ländern (Europa und USA, 90 %).										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend (einarmige Studie)
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 20 Patienten wurden in die Analyse des Endpunkts prozentuale Veränderung des Milzvolumens eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung der Endpunktergebnisse der prozentualen Veränderung des Milzvolumens in Abschnitt 4.3.2.3.3.2
18	Zusätzliche Analysen	Es waren keine formellen Zwischenanalysen geplant.
19	Unerwünschte Wirkungen	Keine Darstellung im Rahmen dieses Dossiers
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Das Milzvolumen ging in allen Alterskohorten im Verlauf der Langzeitbehandlung mit Olipudase alfa + BSC kontinuierlich, statistisch signifikant und klinische relevant, weiter zurück.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Daten von Patienten aus Deutschland vor.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend
a: nach TREND 2004		
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis zu finden.		

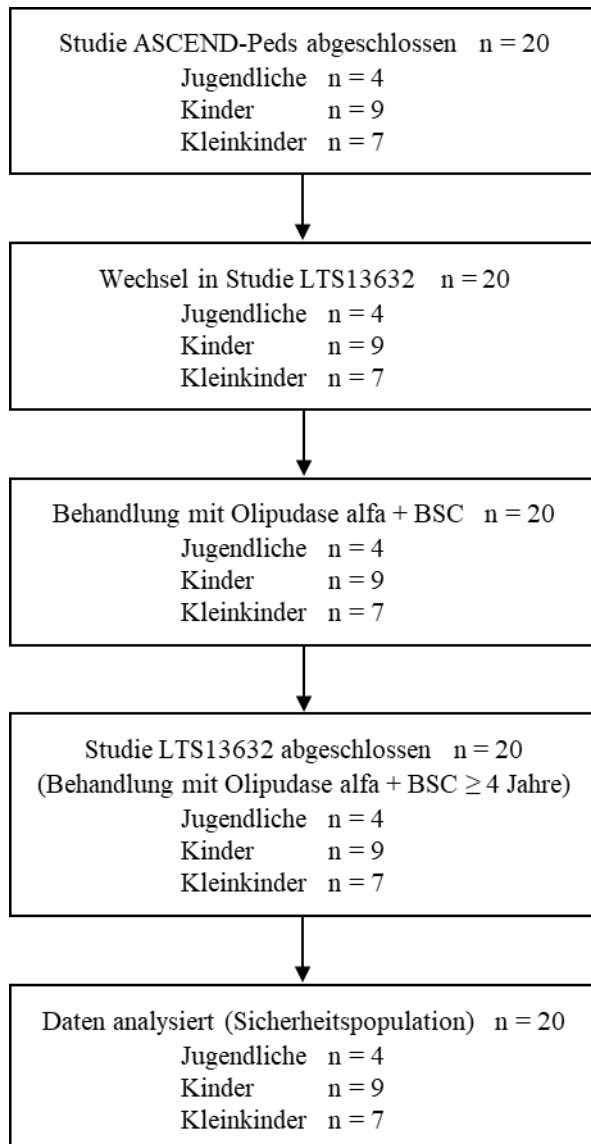


Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie LTS13632 - mITT-Population

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND

Studie: ASCEND (primäre Behandlungsphase, PAP)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase II/III, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der PAP der ASCEND-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 mittels einer Blockrandomisierung.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral mittels eines IXRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren während der 52 Wochen andauernden PAP verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während der 52 Wochen andauernden PAP verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung der DL_{CO} (in Prozent vom Sollwert)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prozentuale Veränderung des Lebertolumens**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomlast der Splenomegalie gemäß SRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schweregrad der Fatigue gemäß BFI**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schweregrad der Schmerzen gemäß BPI-SF**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schweregrad der Dyspnoe gemäß FACIT-Dyspnea-SF**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schweregrad der Erkrankung gemäß PGIC**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36v2**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der PAP handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studienphase, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die das Verzerrungspotenzial während der PAP beeinflussen könnten, daher wird das Verzerrungspotenzial des genannten Endpunktes als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Siehe separates Dokument.