

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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olipudase alfa (Xenozyme) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	18
2.4	Therapiekosten	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Olipudase alfa am 1. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Olipudase alfa zur Behandlung des Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-33) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Olipudase alfa nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Olipudase alfa (Xenpozyme) gemäß Fachinformation

Xenpozyme 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie ASCEND der vorgelegt.

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

In der Studie ASCEND wurden laut Studienprotokoll und Modul 4 des Nutzendossiers Erwachsene mit einer klinischen Diagnose von ASMD-Typ B eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Stellungnahmeverfahren dar, dass erwachsene Personen mit ASMD-Typ A/B und -Typ B in der Studie ASCEND eingeschlossen wurden.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten ein Milzvolumen ≥ 6 MN (Vielfaches des Normalwerts) aufweisen. Personen, die bereits eine Teil-Splenektomie erhielten, mussten ein restliches Milzvolumen von ≥ 6 MN haben.

Mortalität

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})

Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.

Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Verbesserung der DLCO um ≥ 15 % erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 5 von 18 Personen eine Verbesserung der DL_{CO} um ≥ 15 %. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Verbesserung der DLCO um ≥ 15 %.

Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt für Erwachsene mit ASMD wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.

Milzvolumen

Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND als primärer Endpunkt zu Woche 52 erhoben.

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Studie ASCEND zusätzlich eine präspezifizierte Responderanalyse vor. Als Responder werden diejenigen Personen gezählt, die zu Woche 52 eine Reduktion der Milzgröße ≥ 30 % erreichten. Im Interventionsarm der Studie ASCEND zeigten 17 von 18 Personen eine Reduktion der Milzgröße ≥ 30 %. Im Kontrollarm erreichte keine Person eine Reduktion der Milzgröße ≥ 30 %.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

Für Olipudase alfa konnte jedoch keine Verbesserung der Symptomatik oder der Lebensqualität gezeigt werden.

Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens im vorliegenden Anwendungsgebiet 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. des Auftretens schwerer bakterieller Infekte).

Aufgrund der fehlenden Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität ist der gezeigte Vorteil für den Endpunkt Milzvolumen jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar.

Lebervolumen

Das Lebervolumen wurde in der Studie ASCEND mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zeigte sich in der Studie ASCEND zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet. Für Olipudase alfa konnte jedoch keine Verbesserung der Symptomatik oder der Lebensqualität gezeigt werden. Auch wenn in der Studie eine Reduktion des Lebervolumens gezeigt werden konnte, bleibt daher unklar, inwieweit die unter der Therapie mit Olipudase alfa erreichte Reduktion des Lebervolumens für die Patientinnen und Patienten von Relevanz ist. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt deshalb lediglich ergänzend.

Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)

Fatigue wurde in der Studie ASCEND mittels Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (stärkste Fatigue) erhoben. Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels BFI Item 3 zeigte sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schmerzen: Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

Schmerzen wurden in der Studie ASCEND über den BPI-SF-Fragebogen erhoben. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden Auswertungen für Item 3 des BPI-SF sowie für die beiden Summenskalen „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vorgelegt.

Für das Item 3 („Schlimmster Schmerz“) zeigte sich für die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse für die Veränderung in den Summenskalen des BPI-SF „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ wurden aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand: EQ-5D-5L-VAS (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie ASCEND mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Höhere Werte zeigen dabei einen besseren Gesundheitszustand an.

Für den EQ-5D-5L-VAS konnte in der Studie ASCEND kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)/ Patient Global Impression of Change (PGIC)

Die Symptome wurden in der Studie ASCEND mittels PGIC und PGIS erfasst. Beim PGIC² geben die Patientinnen und Patienten eine Selbsteinschätzung zur Verbesserung oder Verschlechterung ihrer Symptome auf einer siebenstufigen Skala von 1 (sehr große Verbesserung) über 4 (keine Veränderung) bis 7 (sehr große Verschlechterung) beantwortet werden. Die Scores wurden dann in Werte von 3 (sehr große Verbesserung), 0 (keine Änderung), bis -3 (sehr große Verschlechterung) konvertiert.

Beim PGIS³ wurde die Schwere der Symptome anhand einer fünfstufigen Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst.

Für die Endpunkte PGIC und PGIS werden ähnliche Symptome erhoben. Die Erhebung des PGIS erfolgt sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52. Der Endpunkt PGIC fragt hingegen die rückwirkende Einschätzung der Veränderung des gegenwärtigen Zustands zum Ausgangszustand ab.

In der Studie ASCEND wurde die Veränderung des Gesundheitszustands mittels PGIC über ein sehr großes Erinnerungsintervall (Woche 52 im Vergleich zu Baseline) erfasst. Aufgrund des langen Erinnerungsintervalls kann eine Verzerrung (sog. Recall-Bias) der Ergebnisse in beiden Studienarmen nicht ausgeschlossen werden. Der PGIC wird trotz verbleibender Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das Symptom „Atemnot“ des PGIC wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo für die Veränderung von Baseline zu Woche 52 gezeigt, dessen klinische Relevanz unklar bleibt.

² PGIC: Please choose the response below that best describes the overall change in the severity of your shortness of breath since you started taking the study medication. (Check one response: very much better; moderately better; a little better; no change; a little worse; moderately worse; very much worse).

³ PGIS: Please choose the response below that best describes your shortness of breath over the past week. (Check one response: None; Mild; Moderate; Severe; Very Severe).

Für den PGIS wurde für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Atemnot“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

FACIT-Dyspnea-SF

Die Dyspnoe wurde in der Studie ASCEND mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea – 10-item Short Form (FACIT-Dyspnea-SF) erhoben. Der FACIT-Dyspnea-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen mit je 10 Fragen zur Schwere der Dyspnoe und damit verbundenen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit.

Die Ergebnisse für die Veränderung in der Domäne „Schwere der Dyspnoe“ des FACIT-Dyspnea-SF von Baseline zu Woche 52 werden aufgrund zu geringer Rücklaufquoten von 61,1 % im Placebo-Arm nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Domäne „Funktionale Beeinträchtigung durch die Dyspnoe“ wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

In der Studie ASCEND wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Short-Form-36 Health Survey (SF-36) erhoben.

In der Studie ASCEND zeigte sich sowohl für den psychischen Summenscore (MCS) als auch für den körperlichen Summenscore (PCS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

In der Studie ASCEND zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere unerwünschte Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Olipudase alfa und dem Kontrollarm.

In der Studie ASCEND brach keine Person die Behandlung aufgrund von UE ab. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene der SOC (Systemorganklasse) und PT (bevorzugter Begriff) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Olipudase alfa gegenüber Placebo.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Erwachsene mit ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie ASCEND vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität Fatigue (BFI), Schmerzen (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) und PGIS zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt PGIC konnte für das Symptom „Atemnot“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz unklar ist. Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In der Kategorie Lebensqualität konnte für den Endpunkt SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Olipudase alfa.

In der Gesamtschau ergibt sich ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte RCT ASCEND wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch durch die geringe Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b) Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren mit nicht-neuronopathischer ASMD vorgelegt.

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

Es wurden Jugendliche (12 bis < 18 Jahre; N=4), Kinder (6 bis < 12 Jahre; N=9) und Kleinkinder (<6 Jahre; N=7) mit ASMD-Typ A/B oder -Typ B in die Studie eingeschlossen; alle Teilnehmenden (N = 20) schlossen die Studie ab. Es bleibt unklar, wie hoch die Anteile in den jeweiligen ASMD-Typen sind.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten ein Milzvolumen ≥ 5 MN (Vielfaches des Normalwerts) aufweisen. Personen, die bereits eine Teil-Splenektomie erhielten, mussten ein restliches Milzvolumen von ≥ 5 MN haben.

Mortalität

In der ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO})

Bei der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) handelt es sich um einen Lungenfunktionstest, um Veränderungen in der Funktion der Alveolarmembran zu ermitteln.

Der DL_{CO} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der DL_{CO} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist.

Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt wegen der nicht ausreichenden Surrogatvalidierung lediglich ergänzend.

Der Endpunkt Prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben. In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der DL_{CO} eine Verbesserung von Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.

Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Milzvolumen

Das Milzvolumen wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst. Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtigen der Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden.

Ungeachtet dessen ist eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens im vorliegenden Anwendungsgebiet 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. des Auftretens schwerer bakterieller Infekte).

Insgesamt können die vorgelegten Daten dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.

Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Olipudase alfa eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Lebervolumen

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Lebervolumens verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme beeinträchtiger Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensqualität wird als patientenrelevant erachtet.

Der Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens wurde in der Studie ASCEND-Peds zu Woche 52 erhoben.

Auch wenn in der Studie eine Reduktion des Lebervolumens gezeigt werden konnte, bleibt daher unklar, inwieweit die unter der Therapie mit Olipudase alfa erreichte Reduktion des Lebervolumens für die Patientinnen und Patienten von Relevanz ist. Die Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt erfolgt deshalb lediglich ergänzend.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Lebervolumens eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Woche 52 festgestellt werden. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Fatigue: PedsQL Multidimensional Fatigue Scale

Fatigue wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale erhoben. Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Der PedsQL-Fatigue ist Bestandteil des PedsQL und wurde nur in Studie ASCEND-Peds eingesetzt. Für den PedsQL-Fatigue gibt es unterschiedliche Skalen für verschiedene Altersgruppen (5–7, 8–12, 13–18 und 18–25 Jahre). Für 2- bis 4-Jährige gibt es eine Version, die von den Eltern ausgefüllt wird. Falls die Patienten nicht selbst in der Lage dazu waren den Fragebogen auszufüllen, wurde ein Fragebogen zum Ausfüllen durch Eltern, Pfleger oder Betreuer eingesetzt. Reliabilität und Validität des Peds-QL werden in Validierungsstudien bestätigt. Diese liegen auch für die Einzelskala „Multidimensional Fatigue Scale“ des Peds-QL vor, welche zur multidimensionalen Beurteilung der Fatigue genutzt wird. Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt. Die Version zur Selbstbewertung wird daher für die vorliegende Altersgruppe ab 5 Jahren berücksichtigt. Für die Altersgruppe 2–4 Jahre wird die fremdberichtete Elternversion herangezogen.

Für den Gesamtscore der PedsQL Multidimensional Fatigue Scale konnte in der Studie ASCEND-Peds sowohl für die patientenberichtete Version (5-18 Jahre) als auch für die elternberichtete Version (2-4 Jahre) eine Verringerung der Fatigue gegenüber Baseline beobachtet werden. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Schmerzen: PedsQL Pediatric Pain Questionnaire

PedsQL Pediatric Pain Questionnaire wurde in der Studie ASCEND-Peds zur Erfassung von Schmerzen eingesetzt.

Der Fragebogen besteht aus 3 Items („Aktueller Schmerz“; „Schlimmster Schmerz“; „Ort des Schmerzes“). Die ersten beiden Items werden auf einer VAS von 0 bis 100 mm angegeben und einzeln ausgewertet. Höhere Werte weisen dabei auf stärkere Schmerzen hin. Für Personen im Alter von 5 bis 18 Jahren existiert eine selbstberichtete Version und eine von den Eltern berichtete Version. Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt. Die Version zur Selbstbewertung wird daher für die vorliegende Altersgruppe ab 5 Jahren berücksichtigt. In der Studie ASCEND-Peds wurden nur die Items „Aktueller Schmerz“ und „Schlimmster Schmerz“ abgefragt. Basierend auf der Augenscheinvalidität wird das Instrument als geeignet angesehen, um die Schmerzintensität zu erfassen.

Für den PedsQL Pediatric Pain Questionnaire konnte in der Studie ASCEND-Peds eine Verringerung der Schmerzen für das Item „Aktueller Schmerz“ gegenüber Baseline gezeigt werden. Für das Item „Schlimmster Schmerz“ zeigte sich keine Verbesserung gegenüber Baseline. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Olipudase alfa ableiten.

Körpergröße (z-Score)

Der anthropometrische Parameter Körpergröße wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Die Körpergröße wurde als Stehhöhe für Personen > 2 Jahre und als Liegelänge für Personen ≤ 2 Jahre erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (± 0) dargestellt. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, auf welche Referenzpopulation sich die z-Scores beziehen.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden.

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen im natürlichen Krankheitsverlauf in der Regel eine im Vergleich zur Normbevölkerung reduzierte Körpergröße auf.

Während die Werte zu Baseline überwiegend auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, haben sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Referenzpopulation altersgleicher Kinder der Normbevölkerung angenähert.

Insgesamt können die vorgelegten Daten dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.

Zusammengenommen zeigt sich vorliegend durch die Gabe von Olipudase alfa eine relevante Zunahme der Körpergröße zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline, die in Ihrem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ASCEND-Peds mittels PedsQL erhoben. Der PedsQL ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der PedsQL für 5- bis 18-Jährige besteht aus 23 Items, die in vier Domänen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) unterteilt werden. Für die 2- bis 4-Jährigen umfasst der von den Eltern auszufüllende Fragebogen 21 Items mit denselben Domänen. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Es kamen vorliegend die altersgerechten, selbst- und fremdberichteten Versionen für die Altersgruppen 2 bis 4 Jahre und 5 bis 18 Jahre zum Einsatz, wobei die Version für die Altersgruppe 2 bis 4 Jahre ausschließlich fremdberichtet erhoben wurde. Die Fremdeinschätzung erfolgte durch die

Eltern/Betreuungspersonen. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, auf welchen Bezugszeitraum sich der Fragebogen bezieht.

In der Studie ASCEND-Peds wurde für die patientenberichtete Version (5-18 Jahre) sowohl für den Gesamtscore als auch für die Domänen Physische Gesundheit und Psychosoziale Gesundheit eine Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline festgestellt. Für die elternberichtete Version (2-4 Jahre) wurde für die Domäne Physische Gesundheit eine Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline gezeigt.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lässt sich allerdings keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zum vorliegenden Endpunkt ableiten. Insgesamt lässt sich für die Lebensqualität keine Aussage zum Zusatznutzen treffen.

Nebenwirkungen

In der Studie ASCEND-Peds traten bei 5 von 20 Patientinnen und Patienten (25%) SUEs auf. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden für 3 von 20 Patientinnen und Patienten (15%) festgestellt.

In der Studie ASCEND-Peds brach keine Person die Behandlung aufgrund von UE ab.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND-Peds ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Bewertung liegt keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor.

In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden. Während die Werte zu Baseline überwiegend, auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, haben sich am Ende der Studie ASCEND-Peds die anthropometrischen Werte an die Referenzpopulation altersgleicher Kinder der Normbevölkerung angenähert.

Eine langanhaltende Verringerung des pathologisch erhöhten Milzvolumens ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant aufgrund des Risikos einer Splenektomie und der Gefahr einer Milzruptur.

Durch die Gabe von Olipudase alfa zeigt sich eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.

Insgesamt können die vorgelegten Daten zur Körpergröße sowie zum Milzvolumen dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.

In der Studie ASCEND-Peds wurden zudem Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Pediatric Pain Questionnaire erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument PedsQL erhoben. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Studiendesigns allerdings keine validen Aussagen zu diesen Endpunkten ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Olipudase alfa zum Teil schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

In der Gesamtschau wird für Olipudase alfa zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie ASCEND-Peds handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

Hieraus resultiert in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Xenpozyme mit dem Wirkstoff Olipudase alfa. Xenpozyme wurde als Orphan Drug 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 zugelassen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Erwachsene mit ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II/III-Studie ASCEND vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie ASCEND traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität Fatigue (BFI), Schmerzen (BPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L-VAS) und PGIS zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt PGIC konnte für das Symptom „Atemnot“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz unklar ist. Für den PGIC zeigte sich für die Symptome „Abdominale Probleme“, „Körperschmerz“, „Fatigue“ und „Fähigkeiten tägliche Aktivitäten auszuführen“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zeigte sich in der Studie ASCEND ein statistisch signifikanter Vorteil von Olipudase alfa gegenüber Placebo, der in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In der Kategorie Lebensqualität konnte für den Endpunkt SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine Vor- oder Nachteile für Olipudase alfa.

Die Aussagekraft der Ergebnisse der RCT ASCEND ist jedoch durch die geringe Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

b) Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Olipudase alfa für Kinder und Jugendliche mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie ASCEND-Peds vorgelegt.

Aus der Studie ASCEND-Peds ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Bewertung liegt keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung vor.

In der Studie ASCEND-Peds traten keine Todesfälle auf.

In der einarmigen Studie ASCEND-Peds konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme der altersabhängigen Körpergröße (z-Score) zu Woche 52 beobachtet werden.

Durch die Gabe von Olipudase alfa zeigt sich eine relevante Reduktion des Milzvolumens zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline.

Insgesamt können die vorgelegten Daten zur Körpergröße sowie zum Milzvolumen dennoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da auf Basis der vorgelegten Daten keine Beurteilung im direkten Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf möglich ist.

In der Studie ASCEND-Peds wurden zudem Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik mittels PedsQL Multidimensional Fatigue Scale und PedsQL Pediatric Pain Questionnaire erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument PedsQL erhoben. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und des offenen Studiendesigns allerdings keine validen Aussagen zu diesen Endpunkten ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Olipudase alfa zum Teil schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

Die Aussagekraft der Nachweise in der einarmigen Studie ASCEND-Peds ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Bewertung eingeschränkt.

In der Gesamtschau wird für Olipudase alfa zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings insgesamt aufgrund des methodischen Vorgehens mit Unsicherheiten behaftet und stellt eine Unterschätzung dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xenpozyme (Wirkstoff: Olipudase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenpozyme-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Olipudase alfa sollte durch in der Therapie mit ASMD erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen beträgt 77,0 kg und von Kindern unter 1 Jahr 7,6 kg⁴.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa	Kinder unter 1 Jahr				
	3 mg/kg = 22,8 mg	22,8 mg	2 x 20 mg	26,1	52,2 x 20 mg
	Erwachsene				
	3 mg/kg = 231 mg	231 mg	12 x 20 mg	26,1	313,2 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa 20 mg	25 PIK	103 428,86 €	2,00 €	10 125,00 €	93 301,86 €
Abkürzungen: PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Olipudase alfa eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als

ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Olipudase alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 24. Februar 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Februar 2023 1. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken