

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Olipudase alfa (Xenpozyme<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 3-12 Dosissteigerung bei Erwachsenen.....	30
Tabelle 3-13: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen.....	31
Tabelle 3-14: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten.....	32
Tabelle 3-15: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen .....	33

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalognummer
ASMD	<i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory - Short Form</i>
DL <sub>CO</sub>	<i>Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i> (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
DLT	Dosislimitierende Toxizität
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimension, 5 Level</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least Squares</i>
MCS	<i>Mental Component Summary</i> (psychische Summenskala)
MN	<i>Multiples of Normal</i>
NB	Nicht bestimmbar
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCS	<i>Physical Component Summary</i> (körperliche Summenskala)
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RD	<i>Risk Difference</i> (Risikodifferenz)
RR	<i>Risk Ratio</i> (Relatives Risiko)
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard Error</i> (Standardfehler)
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SRS	<i>Splenomegaly Related Score</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Genzyme Europe B.V.
<b>Anschrift:</b>	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Olipudase alfa</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Xenpozyme®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AB25</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>41670</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>17890587 (1 Durchstechflasche)<sup>1</sup> 17890831 (5 Durchstechflaschen) 17890848 (10 Durchstechflaschen)<sup>1</sup> 17890860 (25 Durchstechflaschen)<sup>1</sup></b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>E75.2</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I2419</b>
1: Packungsgröße zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers nicht im Handel	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Xenpozyme <sup>®</sup> ist als Enzyersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert.	24.06.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Historisch wurden ASMD Typ A, A/B und B auch als Niemann Pick Typ A, A/B bzw. B bezeichnet. Die Bezeichnung ASMD wird allerdings zunehmend bevorzugt, um eine eindeutige Abgrenzung zu Niemann-Pick Typ C, einer lysosomalen Speicherkrankheit mit ähnlicher Symptomatik, aber unterschiedlicher Ätiologie, zu gewährleisten.

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	Durch die Anerkennung von Olipudase alfa als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Bisher waren keine spezifischen Therapien zur Behandlung von ASMD verfügbar und Patienten wurden in der Vergangenheit nur symptomatisch behandelt. Diese Standardtherapie wurde in der für die Nutzenbewertung zugrunde liegenden ASCEND-Studie durch den Komparator (Placebo + symptomatische Behandlung) abgebildet und würde in einer Vollbewertung der zVT entsprechen. Sie kann allerdings nicht als angemessene Vergleichstherapie angesehen werden, da Olipudase alfa die erste spezifische und kausale Therapie für Patienten mit ASMD darstellt.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Nicht zutreffend.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Nutzenbewertung von Olipudase alfa erfolgt bei erwachsenen und pädiatrischen ASMD-Patienten auf Basis der Zulassungsstudien. Es handelt sich um die randomisierte, kontrollierte Studie DFI12712 (ASCEND) und die einarmige, pädiatrische Studie DFI13803 (ASCEND-Peds). Der Zusatznutzen von Olipudase alfa wird auf Grundlage der ASCEND-Studie abgeleitet. Die Ergebnisse der ASCEND-Peds-Studie werden unterstützend dargestellt, um eine Übertragung des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population zu ermöglichen.

### Mortalität

Es traten in keiner der beiden Studien Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *Prozentuale Veränderung des Milzvolumens*

##### ASCEND

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im DossierASCEND-Peds

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

Prozentuale Veränderung des Milzvolumens zu Woche 52:

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

***Veränderung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL<sub>CO</sub>, als % vom Sollwert)***

ASCEND

Die prozentuale Veränderung der DL<sub>CO</sub> (als % vom Sollwert) ist im Olipudase-alfa-Arm zu Woche 52 signifikant größer als im Kontrollarm:

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

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

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

Entsprechend der prozentualen Veränderung ist auch die absolute Veränderung der DL<sub>CO</sub> im Olipudase-alfa-Arm signifikant größer als im Kontrollarm:

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierASCEND-Peds

In der pädiatrischen Population zeigt sich zu Woche 52 für die Gesamtpopulation und die Alterskohorten der Kinder eine signifikante Verbesserung der DL<sub>CO</sub>:

Prozentuale Veränderung der DL<sub>CO</sub> zu Woche 52:

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

***Prozentuale Veränderung des Lebervolumens***ASCEND

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

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

ASCEND-Peds

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

Prozentuale Veränderung des Lebervolumens zu Woche 52:

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Splenomegaly Related Score (SRS)***ASCEND

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

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

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

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

ASCEND-Peds

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

***Z-Score Körpergröße***ASCEND

Der Endpunkt wurde in der Studie ASCEND nicht erhoben.

ASCEND-Peds

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

Veränderung des Z-Score Körpergröße zu Woche 52:

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

***Fatigue***ASCEND

Im *Brief Fatigue Inventory* zeigen sich in der Auswertung von Item 3 und der Auswertung der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Summenskalen „Schwere der Fatigue“ sowie „Beeinträchtigung durch die Fatigue“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Woche 52:

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

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

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

#### ASCEND-Peds

In der patientenberichteten Version der PedsQL *Multidimensional Fatigue Scale* zeigen sich signifikante Verbesserungen für Kinder von 5 – 7 Jahre und für Kinder von 8 – 12 Jahre. Für Jugendliche ab 13 Jahre liegt keine signifikante Veränderung vor:

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Schmerz**ASCEND

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

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

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

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

ASCEND-Peds

In der Alterskohorte der Kinder von 8 bis 12 Jahre zeigt sich zu Woche 52 ein signifikanter Unterschied auf der Skala „Grad des schlimmsten Schmerzes“ der patientenberichteten Version des PedsQL *Pediatric Pain Questionnaire*. Für die anderen Alterskohorten zeigen sich auf den Skalen „Grad des aktuellen Schmerzes“ und „Grad des schlimmsten Schmerzes“ keine signifikanten Unterschiede. Es liegt allerdings eine signifikante Veränderung für die Gesamtpopulation auf der Skala „Grad des aktuellen Schmerzes“ vor.

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

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

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

- Gesamtpopulation:  
LS *Mean Change* (SE) [95 %-KI]: 1,1 (7,0) [-14,7; 16,9], p = 0,8791

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

### ***Dyspnoe***

#### ASCEND

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

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

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

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

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

#### ASCEND

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

und *PGI-Fähigkeit tägliche Aktivitäten auszuführen*. Für die anderen Items liegen keine signifikanten Unterschiede in den Responderaten vor.

***EQ-5D-5L – VAS***ASCEND

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

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

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**ASCEND

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

- Veränderungen auf der psychischen Summenskala zu Woche 52:  
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,090 [-7,350; 7,530], p = 0,9804
- Veränderungen auf der körperlichen Summenskala zu Woche 52:  
Differenz LS *Mean Change* [95 %-KI]: 0,019 [-5,379; 5,416], p = 0,9945

ASCEND-Peds

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

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

**Unerwünschte Ereignisse**ASCEND

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

**Gesamtrate UE**

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

**Schwere UE**

- Risikodifferenz [95 %-KI]: -27,78 [-52,88; -2,67]; p = 0,031
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,17 [0,02; 1,34]; p = 0,090
- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 0,16 [0,02; 1,18]; p = 0,073

**Schwerwiegende UE**

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

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

**UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT**

Bei Betrachtung einzelner SOC und PT traten in der ASCEND-Studie Ereignisse aus zahlreichen SOC und PT auf. Aufgrund der geringen Zahl an Patienten überschreiten viele Ereignisse die in der Dossiervorlage vorgegebenen Grenzen<sup>1</sup> zur Darstellung einzelner SOC

---

<sup>1</sup> Darstellung der UE nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 10 % in einem Studienarm.  
Darstellung der schweren UE nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und PT. Viele Ereignisse traten im Placebo-Arm auf, und es lässt sich kein klares Muster zugunsten oder zuungunsten von Olipudase alfa erkennen. Vielmehr spiegeln die UE vermutlich die Auswirkungen der Grunderkrankung wider. Da zudem die Zahl der Patienten gering ist, ist eine Interpretation von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen auf der Ebene einzelner SOC oder PT nur schwer möglich.

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

***UE von speziellem Interesse (UESI)***

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind in der ASCEND-Studie zum einen protokolldefinierte<sup>2</sup> und algorithmusdefinierte<sup>3</sup> infusionsassoziierten Reaktionen und zum anderen dosislimitierende Toxizität (DLT1, DLT2, DLT3)<sup>4</sup>. Die Rate der protokolldefinierten und algorithmusdefinierten infusionsassoziierten Reaktionen unterschieden sich zwischen den beiden Studienarmen nicht. Bei der DLT1 gibt es einen Unterschied zuungunsten von

---

Darstellung der SUE nach SOC/PT für Ereignisse mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm.

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

<sup>2</sup> Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen: Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und bei denen ein Zusammenhang zur Infusion besteht oder ein Zusammenhang zumindest vermutet werden kann. Ein unerwünschtes Ereignis, das mehr als 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftritt kann nach Diskretion des Prüfers oder des Sponsors als protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktion eingestuft werden.

<sup>3</sup> Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen: Zum einen alle unerwünschten Ereignisse, die zwischen Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach Ende der Infusion auftreten. Ob ein Zusammenhang zwischen Infusion und Ereignis besteht, spielt dabei keine Rolle. Zum anderen werden alle unerwünschten Ereignisse mit fehlender Uhrzeit, welche am Tag der Infusion oder am Tag danach auftreten, als algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen definiert.

<sup>4</sup> DLT1 = Jeder Anstieg von AST, ALT, Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 3-Fache des Baseline-Wertes und auf oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs (*Upper Limit of Normal, ULN*). DLT2 = Jeder Anstieg von Gesamt-Bilirubin oder AP auf mehr als das 1,5-Fache des Baseline-Wertes während AST oder ALT auf mehr als das 2-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (*ULN*) erhöht ist. DLT3 = Jeder Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (*ULN*) in Kombination mit einem Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 2-Fache des Baseline-Wertes einhergehend mit Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im bzw. Empfindlichkeit des rechten Oberbauches [nur ASCEND], Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophile (> *ULN*).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Olipudase alfa, während bei der DLT2 und der DLT3 Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa vorliegen:

*DLT1*

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

*DLT2*

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

*DLT3*

- Risikodifferenz [95 %-KI]: -5,56 [NB; NB];  $p < 0,001$
- Relatives Risiko [95 %-KI]: 0,00 [0,00; NB];  $p = 0,980$
- *Odds Ratio* [95 %-KI]: 0,14 [0,00; 6,82];  $p = 0,317$

ASCEND-Peds***Gesamtrate der UE, schwere UE, schwerwiegende UE und UE die zum Therapieabbruch führten***

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

***UE nach SOC und PT***

In Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.9.2 sind die Häufigkeiten der UE nach SOC und PT angegeben, die auch bei Erwachsenen auftraten. Beim Vergleich der Häufigkeiten der Ereignisse zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten liegen für die meisten SOCs und PTs ähnliche prozentuale Häufigkeiten vor. Aufgrund der wenigen Patienten in der ASCEND-Peds-Studie und des Fehlens eines Vergleichsarms ist eine Interpretation schwierig.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**UE von speziellem Interesse (UESI)**

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind in der ASCEND-Peds-Studie zum einen protokolldefinierte<sup>5</sup> und algorithmusdefinierte<sup>6</sup> infusionsassoziierten Reaktionen und zum anderen dosislimitierende Toxizität (DLT1, DLT2, DLT3). Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen liegen nur in den Alterskohorten der Kinder (6 – < 12 Jahre) und Kleinkinder (Geburt – < 6 Jahre) vor.

Die Raten in den beiden Kohorten sind vergleichbar. Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen zeigen sich für alle Patienten in allen Alterskohorten. Bei den drei Kategorien der dosislimitierenden Toxizität (DLT) zeigen sich für die Kohorte der Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) keine Ereignisse. In der Kohorte der Kinder (6 – < 12 Jahre) tritt dosislimitierende Toxizität der Kategorie 1 (DLT1) und 2 (DLT2) auf. Alle drei Kategorien der dosislimitierenden Toxizität treten für die Kohorte der Kleinkinder (Geburt – < 6 Jahre) auf. Die Raten der Ereignisse in DLT1 und DLT2 sind für die Kinder (6 – < 12 Jahre) und die Kleinkinder (Geburt – < 6 Jahre) vergleichbar.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie*

<sup>5</sup> Protokolldefinierte infusionsassoziierte Reaktionen: Alle unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang zwischen Auftreten und Infusion besteht.

<sup>6</sup> Algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen: Unerwünschten Ereignisse, die zwischen Beginn der Infusion und bis 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten und bei denen ein Zusammenhang oder ein möglicher Zusammenhang zwischen Infusion und Ereignis besteht. Ereignisse, die mehr als 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftreten, können nach Ermessen des Prüfarztes oder des Sponsors als algorithmusdefinierte infusionsassoziierte Reaktionen definiert werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Durch die Anerkennung von Olipudase alfa als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Da bisher keine spezifischen Therapien zur Behandlung von ASMD verfügbar waren, wurden die Patienten in der Vergangenheit nur symptomatisch behandelt. Diese Standardtherapie wurde in der ASCEND-Studie durch den Komparator (Placebo + symptomatische Behandlung) abgebildet und würde in einer Vollbewertung der zVT entsprechen. Sie kann allerdings nicht als angemessene Vergleichstherapie angesehen werden, da Olipudase alfa die erste spezifische und kausale Therapie für Patienten mit ASMD darstellt.

Die Ergebnisse der ASCEND-Studie besitzen eine hohe Aussagekraft und sind geeignet den Zusatznutzen von Olipudase alfa zur Behandlung von Patienten mit ASMD zu bewerten. Bei der ASCEND-Studie handelt es sich um eine RCT, die Patientenzahl ist wegen der Seltenheit der Erkrankung sehr gering. Aufgrund des dennoch niedrigen Verzerrungspotentials wird das Niveau der Aussagekraft mit *Hinweis* bewertet.

Olipudase alfa stellt die erste ursächliche Therapie für ASMD dar. Vor der Zulassung von Olipudase alfa konnten die Patienten ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Die ASCEND-Studie zeigt eine signifikante Verringerung von Milz- und Lebertumoren und eine signifikante Verbesserung der DL<sub>CO</sub> durch die Therapie mit Olipudase alfa. Diese signifikanten Verbesserungen sind ein Indikator für die Reduktion der mit den krankhaft vergrößerten Organen und der interstitiellen Lungenerkrankung assoziierten Symptomatik und stellen eine Verringerung der Krankheitsschwere dar (Details siehe Modul 4). Aufgrund der gleichen Ursache und Pathophysiologie der Erkrankung und des gleichen Wirkmechanismus von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten sind die Ergebnisse der ASCEND-Studie auf die pädiatrische Population übertragbar. Die Ergebnisse der pädiatrischen Patienten in der ASCEND-Peds-Studie weisen in die gleiche Richtung und bestätigen somit die Ergebnisse der Erwachsenen.

Für Olipudase alfa liegt sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen vor. Insbesondere ist auf den beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten *prozentuale Veränderung des Milzvolumens*, *prozentuale Veränderung der DL<sub>CO</sub>* und *prozentuale Veränderung des Lebertumors* hinzuweisen. Diese Endpunkte stellen schwerwiegende und krankheitsdefinierende Parameter dar. Zu Woche 52 lässt sich eine deutliche Verbesserung dieser Krankheitsmanifestationen zeigen, was eine Reduzierung der Krankheitsschwere impliziert. In der Kategorie Verträglichkeit lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen ableiten. Insgesamt lässt sich für erwachsene und pädiatrische ASMD-Patienten ein *Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen* ableiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Der saure-Sphingomyelinase-Mangel (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher die Patienten eine Vielzahl an neurologischen oder viszeralen Manifestationen und Symptomen aufweisen. Es handelt sich um einen genetischen Defekt, der zu einer verringerten Aktivität der sauren Sphingomyelinase (*Acid Sphingomyelinase*, ASM) führt. Ist eine zu niedrige Aktivität von ASM vorhanden, kommt es zu einer Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen des Monozyten-Makrophagen- Systems z.B. in der Leber und der Milz. In der Leber sind neben den Kupffer-Zellen auch die Hepatozyten betroffen.

Historisch wurden ASMD Typ A, A/B und B auch als Niemann Pick Typ A, A/B bzw. B bezeichnet. Die Bezeichnung ASMD wird allerdings zunehmend bevorzugt, um eine eindeutige Abgrenzung zu Niemann-Pick Typ C, einer lysosomale Speicherkrankheit mit ähnlicher Symptomatik, aber unterschiedlicher Ätiologie, zu gewährleisten.

ASMD kann entsprechend der Verlaufsform in die Typen A und B unterteilt werden. Daneben gibt es noch eine intermediäre Form A/B, die Merkmale von beiden Typen aufweist. Trotz der Einteilung in drei Formen der ASMD handelt es sich nicht um drei eindeutig voneinander abgrenzbare Krankheitsbilder. ASMD Typ A und B müssen vielmehr als Extreme eines Kontinuums betrachtet werden.

ASMD Typ A, auch als infantil-neuroviszerale Form bezeichnet, stellt die schwerste Verlaufsform der Erkrankung dar, bei der sowohl neurologische als auch viszerale Symptome auftreten. Im Vordergrund von ASMD Typ A stehen jedoch die neurologischen Krankheitszeichen. Aufgrund der schweren Erkrankung versterben die Patienten in der Regel vor Erreichen des dritten Lebensjahres.

Bei ASMD Typ B, der chronisch-viszeralen Form, ist das ZNS nicht betroffen und die Patienten weisen keine oder kaum neurologische Manifestationen auf. Das Einsetzen der Symptome ist variabel und die Patienten können bis in das höhere Erwachsenenalter (d. h. bis zur siebten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dekade) überleben. Das erste auffällige Krankheitszeichen ist oftmals die Hepatosplenomegalie (krankhafte Vergrößerung von Milz und Leber). Mit Fortschreiten der Erkrankung kommen bei vielen Patienten Lebererkrankungen sowie interstitielle Lungenerkrankungen hinzu.

ASMD Typ A/B, auch chronisch-neuroviszerale Form genannt, stellt eine Mischform aus der infantil-neuroviszeralen und der chronisch-viszeralen Form dar. Die chronisch-viszeralen Symptome gleichen denen von ASMD Typ B, die häufigsten sind ebenfalls Hepatosplenomegalie, Lungen- und Lebererkrankungen. Kinder mit ASMD Typ A/B zeigen einige Jahre eine normale neurologische und kognitive Entwicklung, bis eine Neurodegeneration einsetzen kann, welche allerdings deutlich langsamer voranschreitet als bei ASMD Typ A.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

ASMD ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, bei der es zur Akkumulation von Sphingomyelin in zahlreichen Organen kommt. In Folge dieser Akkumulation kommt es zu z. T. starken Beeinträchtigung der Funktion der betroffenen Organe. Die Patienten leiden unter viszeralen und, abhängig von der Verlaufsform und Schwere der Erkrankung, neurologischen Symptomen, welche zu schweren Beeinträchtigungen, Behinderungen oder zum Tod führen können.

Bislang gab es keine für die Behandlung von ASMD zugelassenen Arzneimittel und es existierten keine spezifischen Behandlungen, welche die Krankheit beeinflussen oder deren Fortschreiten verlangsamen können. Es standen nur palliative (Typ A) und unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung (Typ A, A/B, B) zur Verfügung. Konservative Maßnahmen, wie z. B. Lebertransplantation oder eine totale Splenektomie stellen erst bei weit fortgeschrittener Erkrankung bzw. im Rahmen eines Notfalls (Milzruptur) eine Behandlungsoption dar. Weitere, zum Teil invasive Maßnahmen, wie z. B. Lungenspülungen wurden mit eingeschränktem Erfolg angewandt und sind zudem mit hohen Risiken für den Patienten behaftet. Für viele der angewandten Behandlungen liegt zudem keine zufriedenstellende Evidenz vor. So werden zwar bei erwachsenen Patienten Statine zur Behandlung einer Dyslipidämie eingesetzt, allerdings existieren keine Studien, welche deren Wirksamkeit bei ASMD-Patienten untersucht haben. Aufgrund der fehlenden Behandlungsoption war ASMD bislang eine schwere Erkrankung mit teilweise stark reduzierter Lebenserwartung.

Olipudase alfa ist als Enzyersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei ASMD Typ A/B und Typ B zugelassen und stellt die erste kausale Behandlungsoption für ASMD-Patienten dar. Es handelt sich um eine rekombinante humane saure Sphingomyelinase, welche die körpereigenen ASM unmittelbar ersetzt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hierdurch kann das in den Zellen der Organe angereicherte Sphingomyelin abgebaut und die Abbauprodukte aus den Zellen abtransportiert werden. Durch diese Verbesserung der Sphingomyelin-Homöostase wird die Ursache von ASMD direkt adressiert und eine Verbesserung der Symptomatik erreicht. Damit stellt Olipudase alfa die erste Therapie dar, welche die Symptome ursächlich adressieren und die Krankheitslast unmittelbar reduzieren kann.

Bis zur Markteinführung von Olipudase alfa in Deutschland wurden ASMD-Patienten im Rahmen eines Härtefallprogramms (*compassionate use program*) behandelt. Das Programm startete in Deutschland zum 01.06.2021 und wurde um ein weiteres Jahr verlängert. Aktuell (Stand: August 2022) sind 18 Patienten in das Härtefallprogramm eingeschlossen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	67 – 77
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und	Kinder, Jugendliche und Erwachsenen mit	beträchtlich	67 – 77

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	erwachsenen Patienten	ASMD Typ A/B oder Typ B		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	<i>Untere Dosisspanne: Kinder &lt; 1 Jahr (7,6 kg)</i>	
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 172.478,04 €	
			<u>Zweites Behandlungsjahr:</u> 203.695,78 €	
			<i>Obere Dosisspanne: Kinder 5 bis &lt; 6 Jahre (20,8 kg)</i>	
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 325.444,98 €	
			<u>Zweites Behandlungsjahr:</u> 407.391,56 €	
		Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	<i>Untere Dosisspanne: Kinder 6 &lt; 7 Jahre (23,6 kg)</i>	
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 325.444,98 €	
			<u>Zweites Behandlungsjahr:</u> 407.391,56 €	
			<i>Obere Dosisspanne: Kinder 11 &lt; 12 Jahre (42,1 kg)</i>	
			<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 556.846,51 €	
			<u>Zweites Behandlungsjahr:</u> 712.935,23 €	
Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	<i>Untere Dosisspanne: Kinder 12 &lt; 13 Jahre (47,1 kg)</i>			
	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 627.476,65 €			
	<u>Zweites Behandlungsjahr:</u> 814.783,12 €			
	<i>Obere Dosisspanne: Kinder 17 &lt; 18 Jahre (67 kg)</i>			
	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 866.682,62 €			
	<u>Zweites Behandlungsjahr:</u> 1.120.326,79 €			
Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	<i>Durchschnittsgewicht: 77 kg</i>			
	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 984.139,38 €			
	<u>Zweites Behandlungsjahr:</u> 1.222.174,68 €			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in Tabelle 1-10 angegebenen Jahrestherapiekosten basieren auf dem durchschnittlichen Körpergewicht der jeweiligen Alterskohorte der Patienten (lt. Mikrozensus 2017). Allerdings sind ASMD-Patienten im Durchschnitt leichter als gleichaltrige Gesunde. Dies betrifft sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene mit ASMD. Deshalb stellen die Jahrestherapiekosten in Tabelle 1-10 eine Überschätzung dar. Legt man die in Studien gefundenen durchschnittlichen Gewichte von ASMD-Patienten zugrunde, ergeben sich im ersten Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten von 247.010,40 € - 815.563,56 €. Die untere Grenze der Spanne basiert hierbei auf dem Durchschnittsgewicht von ASMD-Patienten in der jüngsten Alterskohorte (0 – < 6 Jahre, 14,33 kg) der ASCEND-Peds-Studie, die obere Grenze basiert auf dem Durchschnittsgewicht erwachsener ASMD-Patienten in der ASCEND-Studie ( $\geq 18$  Jahre, 64,52 kg). Die Jahrestherapiekosten bei Betrachtung der realen Gewichte behandlungsbedürftiger ASMD-Patienten sind im ersten Behandlungsjahr um 17 – 21 % (74.532,37 € - 168.575,82 €) niedriger als bei Berechnung basierend auf dem Mikrozensus.

Der pharmazeutische Unternehmer plant im Jahr 2023 in Deutschland, eine niedrigere Wirkstärke von 4 mg / Durchstechflasche auf den Markt zu bringen, um eine noch genauere gewichtsadaptierte, patientenindividuelle Dosierung von Olipudase alfa zu ermöglichen. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich nach Einführung der 4-mg-Durchstechflasche niedrigere Jahrestherapiekosten. Durch die Einführung der 4-mg-Durchstechflasche werden, je nach Körpergewicht, im ersten Behandlungsjahr 4 – 44 % und im zweiten Behandlungsjahr 3 – 40 % der Therapiekosten eingespart. Dadurch verringern sich die Jahrestherapiekosten und liegen zwischen 96.074,31 € und 942.426,07 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 122.614,93 € und 1.184.073,22 € im zweiten Behandlungsjahr.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Im Folgenden sind ausgewählte Aspekte der qualitätsgesicherten Anwendung von Xenpozyme<sup>®</sup> aufgelistet. Eine umfassende Darstellung findet sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4).

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Xenpozyme<sup>®</sup> sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von Xenpozyme<sup>®</sup> ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das Zugriff auf geeignete medizinische Notfallmaßnahmen hat, mit denen mögliche schwere Reaktionen wie schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen behandelt werden können.

#### Erwachsene

##### *Dosissteigerungsphase*

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme<sup>®</sup> bei Erwachsenen beträgt 0,1 mg/kg\* (für zusätzliche Hinweise siehe auch den Unterabschnitt zu versäumten Dosen), daran anschließend sollte die Dosis gemäß des in Tabelle 3-12 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 3-12 Dosissteigerung bei Erwachsenen

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	
Erste Dosis (Tag 1/Woche 0)	0,1 mg/kg*
Zweite Dosis (Woche 2)	0,3 mg/kg*
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg*
Vierte Dosis (Woche 6)	0,6 mg/kg*
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg*
Sechste Dosis (Woche 10)	1 mg/kg*
Siebte Dosis (Woche 12)	2 mg/kg*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Achte Dosis (Woche 14)	3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)
------------------------	---------------------------------------

\*Bei Patienten mit einem BMI  $\leq 30$  wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI  $> 30$  wird, wie weiter unten beschrieben, ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

*Erhaltungsphase*

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenpozyme<sup>®</sup> beträgt 3 mg/kg\* alle 2 Wochen.

\*Bei Patienten mit einem BMI  $\leq 30$  wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI  $> 30$  wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

*Kinder und Jugendliche**Dosissteigerungsphase*

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen beträgt 0,03 mg/kg\*, daran anschließend sollte die Dosis gemäß dem in Tabelle 3-13 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 3-13: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen

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

\*Bei Patienten mit einem BMI  $\leq 30$  wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI  $> 30$  wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

*Erhaltungsphase*

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenpozyme<sup>®</sup> beträgt 3 mg/kg\* alle 2 Wochen.

\*Bei Patienten mit einem BMI  $\leq 30$  wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI  $> 30$  wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit BMI > 30

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 30 wird das Körpergewicht zur Berechnung der Xenpozyme<sup>®</sup>-Dosis mithilfe der folgenden Methode (für Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase) geschätzt:

Körpergewicht (kg) für die Dosisberechnung =  $30 \times (\text{tatsächliche Körpergröße in m})^2$

**Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

**Art der Anwendung**

Xenpozyme<sup>®</sup> ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Infusionen sind schrittweise durchzuführen, vorzugsweise mit einer Infusionspumpe.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Nach Rekonstitution und Verdünnung wird die Lösung als intravenöse Infusion verabreicht. Nur in Abwesenheit von infusionsbedingten Reaktionen darf die Infusionsgeschwindigkeit während der Infusion schrittweise erhöht werden (bei infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Infusionsgeschwindigkeit und die Infusionsdauer (+/- 5 min) eines jeden Schrittes der Infusion sind in Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 aufgeführt:

Tabelle 3-14: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten

Dosis (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,1	20 ml/h über 20 min	60 ml/h über 15 min	n. z.	n. z.	35 min
0,3 bis 3	3,33 ml/h über 20 min	10 ml/h über 20 min	20 ml/h über 20 min	33,33 ml/h über 160 min	220 min

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 3-15: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen

Dosis (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,03	0,1 mg/kg/h für die gesamte Dauer der Infusion	n. z.	n. z.	n. z.	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h über 20 min	ab 0,3 mg/kg/h	n. z.	n. z.	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	ab 0,6 mg/kg/h	n. z.	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	0,6 mg/kg/h über 20 min	ab 1 mg/kg/h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend

Während der Infusion sollte auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen (IAR; *infusion-associated reactions*) wie Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie andere Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit geachtet werden. Je nach Schweregrad der Symptome kann die Infusion bei Bedarf verlangsamt, unterbrochen oder abgebrochen und geeignete medizinische Maßnahmen können eingeleitet werden.

Bei schwerer Überempfindlichkeitsreaktion und/oder anaphylaktischer Reaktion sollte die Behandlung mit Xenpozyme<sup>®</sup> unverzüglich abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Am Ende der Infusion (wenn die Spritze oder der Infusionsbeutel leer ist) sollte die Infusionsleitung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

### Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen Olipudase alfa oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Olipudase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, sind keine Cytochrom P450-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Dauer der Haltbarkeit**Ungeöffnete Durchstechflaschen

48 Monate.

Rekonstituiertes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Anbruch und Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke wurde für bis zu 24 Stunden bei 2°C – 8°C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls die Verdünnung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschreiten sollten.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Verdünnung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung auf 0,1 mg/ml bis 3,5 mg/ml wurde für 24 Stunden bei 2°C – 8°C und bis zu 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nach der Verdünnung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C, gefolgt von 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschreiten sollten.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Infusionen sind schrittweise und vorzugsweise mit einer Infusionspumpe durchzuführen.

Zubereitung der Infusionslösung gemäß Dosierung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Bei der Zubereitung der Infusionslösung dürfen zu keiner Zeit Filtervorrichtungen verwendet werden. Bei der Rekonstitution und Verdünnung ist Schaumbildung zu vermeiden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**Risk-Management-Plan**

Zusätzlich zu den in der Fach- und Gebrauchsinformation genannten risikominimierenden Aktivitäten sind folgende zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung zu beachten:

Der MAH sorgt in allen Mitgliedsstaaten, in denen Xenpozyme<sup>®</sup> vermarktet wird, dafür, dass alle Angehörige der Heilberufe und Patienten/Betreuungspersonen, die Xenpozyme<sup>®</sup> voraussichtlich verschreiben, abgeben oder anwenden werden, über medizinisches Fachpersonal/Fachorganisationen Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien erhalten:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Heilberufen: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen: Patientenkarte zur sicheren Anwendung