

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Olipudase alfa .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASM	<i>Acid Sphingomyelinase</i>
ASMD	<i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO	<i>Chinese Hamster Ovary</i>
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
PZN	Pharmazentralnummer
<i>SMPD1</i>	<i>Sphingomyelin Phosphodiesterase 1</i>
vLDL	<i>very-Low-Density Lipoprotein</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

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

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: 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>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17890587	EU/1/22/1659/001	20mg / Durchstechflasche	1 Durchstechflasche pro Packung <sup>1</sup>
17890831	EU/1/22/1659/002	20mg / Durchstechflasche	5 Durchstechflaschen pro Packung
17890848	EU/1/22/1659/003	20mg / Durchstechflasche	10 Durchstechflaschen pro Packung <sup>1</sup>
17890860	EU/1/22/1659/004	20mg / Durchstechflasche	25 Durchstechflaschen pro Packung <sup>1</sup>
1: Packungsgröße zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers nicht im Handel			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Beim saure-Sphingomyelinase-Mangel (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) handelt es sich um einen genetischen Defekt, der zu einem Mangel an Aktivität der sauren Sphingomyelinase (*Acid Sphingomyelinase*, ASM) führt. ASM ist ein Enzym, das die Hydrolyse von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphocholin in den Lysosomen der Zelle katalysiert. Ist eine zu geringe Aktivität von ASM vorhanden, kommt es zu einer Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie z.B. in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark [1]. In der Leber sind neben den Kupffer-Zellen auch die Hepatozyten betroffen. Diese Akkumulation führt bei über 90% der Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, welche häufig gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie) [2]. Diese krankhafte Vergrößerung führt im weiteren Verlauf der Erkrankung zur Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Diagnose erfolgt häufig, nachdem der Patient mit den aus der Organvergrößerung resultierenden Symptomen vorstellig wird. [3].

ASMD kann entsprechend der beobachteten Symptome in die Typen A und B unterteilt werden. Daneben gibt es noch eine intermediäre Form A/B, die Merkmale von beiden Typen aufweist. Historisch wurden ASMD Typ A und B auch als Niemann-Pick A 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 [4], schaffen zu können.

ASMD Typ A wird auch als infantil-neuroviszerale Form bezeichnet, da bei dieser Form der ASMD sowohl viszerale als auch neurologische Symptome auftreten. ASMD Typ A manifestiert sich bereits im Säuglingsalter. Die viszeralen Symptome unterscheiden sich nicht grundlegend von anderen Formen der ASMD und umfassen meist eine Hepatosplenomegalie. Abnormale Laborwerte, wie z.B. erhöhte Leberenzyme, Dyslipidämie oder Thrombozytopenie

werden ebenfalls häufig beobachtet [2]. Obwohl die viszerale Symptome bei ASMD Typ A wesentlich ausgeprägter sein können, als bei den anderen Formen, stehen bei ASMD Typ A die neurologischen Symptome im Vordergrund. Sie treten im Alter von wenigen Monaten nach einer kurzen Phase der normalen Entwicklung auf. Es kommt zu einer schnellen Neurodegeneration, so dass die Kinder bereits erlernte Fähigkeiten wieder verlieren und noch vor Erreichen des dritten Lebensjahres versterben [2]. Die Patienten leiden oft unter durch Aspiration ausgelöste sekundäre Atemwegsinfekte. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ A ist Lungenversagen [2, 4].

Bei ASMD Typ B, der chronisch-viszerale 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 Dekade) überleben [2]. Das erste auffällige Krankheitszeichen ist oftmals die Hepatosplenomegalie. Wie bei ASMD Typ A, weisen die Patienten häufig abnormale Laborparameter, wie z.B. eine Thrombozytopenie, erhöhte Leberenzyme und ein pathologisches Lipidprofil auf. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommen in vielen Fällen Lebererkrankungen sowie interstitielle Lungenerkrankungen hinzu. Leberversagen bildet gemeinsam mit Atemwegserkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ B [5]. ASMD Typ B wirkt sich ebenfalls auf das Wachstum aus: Im Kindes- und insbesondere im Jugendalter werden Wachstumsverzögerungen beobachtet. Dennoch erreichen die meisten erwachsenen Patienten eine Körpergröße im unteren Normalbereich [2].

ASMD Typ A/B, auch chronisch-neuroviszerale Form genannt, stellt eine Mischform aus der infantil-neuroviszerale als auch der chronisch-viszerale Form dar. Die chronisch-viszerale Symptome gleichen denen von ASMD Typ B, die häufigsten sind ebenfalls Hepatosplenomegalie, Lungen- und Lebererkrankungen [5]. Kinder mit ASMD Typ A/B zeigen einige Jahre der normalen Entwicklung, bis eine Neurodegeneration eintritt, welche allerdings deutlich langsamer voranschreitet als bei Typ A. Der Grad der neurologischen Beeinträchtigung ist variabel und reicht von leichter Muskelhypotonie oder Hyporeflexie bis zum Verlust der Motorik und geistigem Verfall [2]. Die Überlebenszeit ist im Vergleich zu ASMD Typ B reduziert. Zwar erreichen manche Patienten das Jugend- oder frühe Erwachsenenalter, die meisten versterben allerdings bereits im Kindesalter. Die drei häufigsten Todesursachen bei Patienten mit chronisch-viszeralem ASMD sind Atemwegserkrankungen, Neurodegeneration und Lebererkrankungen [5]. Der Übergang zwischen ASMD Typ A und A/B sowie der zwischen Typ B und A/B ist aufgrund der Variabilität der neurologischen Manifestationen oft nicht eindeutig. Dies verdeutlicht noch einmal, dass ASMD als ein Kontinuum zwischen den Extremen Typ A und Typ B angesehen werden muss [6].

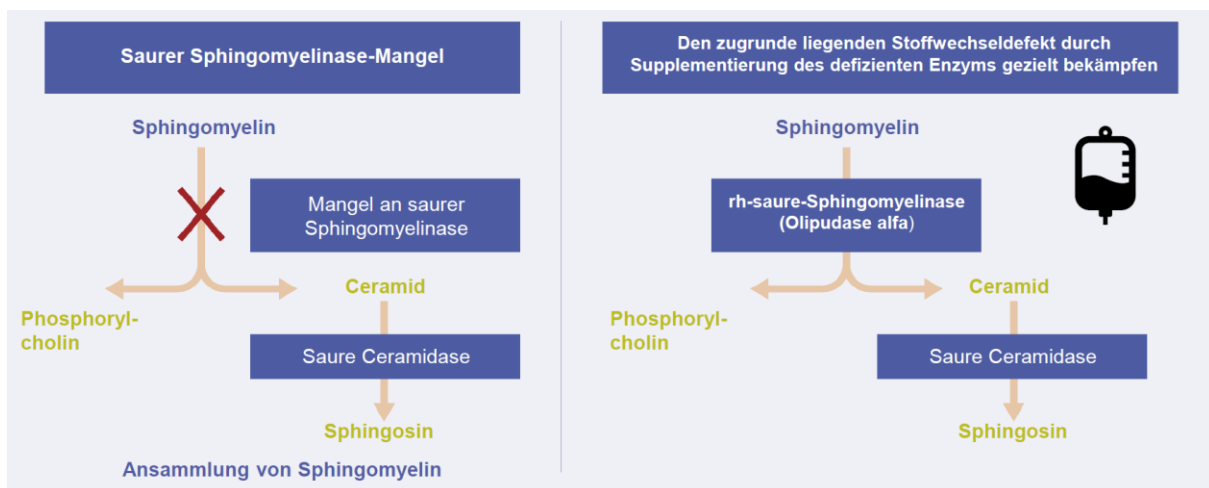
ASMD wird autosomal-rezessiv vererbt und ist auf Mutationen des *SMPDI*-Gens, welches für die ASM codiert, zurückzuführen [1, 4]. Aktuell sind über 180 Mutationen innerhalb des *SMPDI*-Gens bekannt, die für die Entstehung von ASMD Typ A, B und A/B verantwortlich sind [4]. Studien haben gezeigt, dass drei Mutationen (R496, L302P und fsP330) für etwa 90% der Fälle von ASMD Typ A bei aschkenasischen Juden ursächlich sind. Nicht-jüdische Typ-A-Patienten hingegen zeigen variable Mutationen im *SMPDI*-Gen [7].



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der chronisch-viszerale Typ B wird u.a. von der Mutation  $\Delta R608$  verursacht. Es hat sich gezeigt, dass verschiedene Mutationen und bestimmte Kombinationen von Mutationen (homozygot vs. heterozygot) einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, wie z.B. das Einsetzen oder die Schwere der Symptome, haben. So kann bei Vorliegen mindestens einer Kopie der Mutationen L137P, A196P oder R474W ein milderer Verlauf von ASMD Typ B beobachtet werden [7]. Für das Auftreten des chronisch-neuroviszeralen Typs A/B wurde als Ursache u.a. die Mutation Q292K identifiziert [4]. Im Allgemeinen ist es jedoch nicht immer möglich, vom Vorliegen einer Mutation auf das entstehende Krankheitsbild zu schließen.

Bislang gab es keine für die Behandlung von ASMD zugelassenen Arzneimittel und es existierten keine spezifischen Behandlungen, welche die Krankheit ursächlich beeinflussen oder deren Fortschreiten verlangsamen können. Es standen nur palliative und unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung zur Verfügung [8]. Olipudase alfa ist zur Enzymersatz-therapie bei ASMD zugelassen und stellt die erste ursächliche Behandlungsoption für ASMD-Patienten dar. Da es nicht zu erwarten ist, dass Olipudase alfa die Blut-Hirn-Schranke passiert, umfasst die Zulassung die 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 [9].



Quelle: Sanofi Genzyme; rh = rekombinante humane

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Olipudase alfa

Olipudase alfa ist eine rekombinante humane saure Sphingomyelinase, die in *Chinese Hamster Ovary Cells* (CHO-Zellen) exprimiert wird. Das entstehende Genprodukt behält seine enzymatische Aktivität und weist das lysosomale Lokalisationssignal des nativen Proteins auf. Studien haben gezeigt, dass lysosomale Hydrolasen wie ASM in der Zelle über Mannose- oder Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren in die Lysosomen gelangen. Diese Rezeptoren finden sich auch an der Zellmembran, so dass Olipudase alfa über diese in die Zelle aufgenommen und durch Endozytose in die Lysosomen transportiert werden kann [10]. Durch den Ersatz des fehlenden Enzyms kann das in den Zellen der Organe angereicherte Sphingomyelin abgebaut

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und die Abbauprodukte aus den Zellen abtransportiert werden. Hierdurch wird eine Verbesserung der Erkrankung erreicht.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	ja	24.06.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von Xenpozyme<sup>®</sup> entnommen [11].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Angabe des Anwendungsgebietes wurden aus der Fachinformation von Xenpozyme<sup>®</sup> entnommen. Für die Beschreibung der ASMD und des Wirkmechanismus von Enzymersatztherapien wurden über eine Recherche in der Datenbank MEDLINE adäquate Publikationen identifiziert.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. (2004): The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*; 114(6):e672-7.
2. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O (2017): Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*; 12(41):1-13.
3. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. (2008): A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*; 122(2):e341-9.
4. Schuchman EH, Desnick RJ (2017): Types A and B Niemann-Pick disease. *Molecular genetics and metabolism*; 120(1-2):27-33.
5. Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, et al. (2016): Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Molecular genetics and metabolism*; 118(3):206-13.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM (2006): Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr*; 149(4):554-9.
7. Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH (2002): The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *American journal of human genetics*; 71(6):1413-9.
8. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu W-L, Lidove O, Lukacs Z, et al. (2019): Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Molecular genetics and metabolism*; 126(2):98-105.
9. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, et al. (2015): Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*; 116(1-2):88-97.
10. Parenti G, Pignata C, Vajro P, Salerno M (2013): New strategies for the treatment of lysosomal storage diseases (review). *International journal of molecular medicine*; 31(1):11-20.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Xenpozyme® (Olipudase alfa); Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.