Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olipudase alfa (Xenpozyme®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 29.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abkürzungsverzeichnis **4**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **6**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 105

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Suchbegriffe zur orientierenden Literaturrecherche 21
Tabelle 3-2: Übersicht über Publikationen zur Schätzung der Prävalenz der ASMD 22
Tabelle 3-3: Hochrechnung der Patientenzahlen in Deutschland 27
Tabelle 3-4: Ergebnisse zur Prävalenz der ASMD in Deutschland 29
Tabelle 3-5: Prognose der Prävalenz von ASMD über 5 Jahre..... 30
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 30
Tabelle 3-7: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation 31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... 32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 37
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 38
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 39
Tabelle 3-12: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kleinkindern 0 bis < 6 Jahre 43
Tabelle 3-13: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kindern 6 bis < 12 Jahre 45
Tabelle 3-14 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Jugendlichen 12 bis < 18 Jahre..... 46
Tabelle 3-15 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Erwachsenen..... 48
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche..... 49
Tabelle 3-17 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kleinkindern 0 bis < 6 Jahre nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche 53
Tabelle 3-18 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kindern 6 bis < 12 Jahre nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche 54
Tabelle 3-19 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Jugendlichen 12 bis < 18 Jahre nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche 55
Tabelle 3-20 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Erwachsenen nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche 56
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 57
Tabelle 3-22: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 58
Tabelle 3-23 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 60

Tabelle 3-24 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche 61

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 63

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 66

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 66

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 68

Tabelle 3-29: Gegenüberstellung der Gewichtsangaben je Altersgruppe aus Mikrozensus und ASMD-Studien 70

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kleinkindern (0 bis < 6 Jahre) im ersten Behandlungsjahr 71

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kindern (6 bis < 12 Jahre) im ersten Behandlungsjahr 72

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) im ersten Behandlungsjahr 73

Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Erwachsenen im ersten Behandlungsjahr 74

Tabelle 3-34 Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche 75

Tabelle 3-35 Dosissteigerung bei Erwachsenen 82

Tabelle 3-36: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen 83

Tabelle 3-37: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten 85

Tabelle 3-38: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen 86

Tabelle 3-39: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mit *Xenpozyme*® behandelten Patienten in der gepoolten Analyse der klinischen Studien 91

Tabelle 3-40: Empfohlene Volumina für die Infusion 96

Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Risikominimierung 98

Tabelle 3-42: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ASM	*Acid Sphingomyelinase*
ASMD	*Acid Sphingomyelinase Deficiency*
ASMKO	*ASM-Knock-Out*
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
COMP	*Committee for Orphan Medicinal Products*
DBS	*Dried Blood Spot Test*
DF	Durchstechflasche
DL_{CO}	*Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide* (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität)
EBM	Einheitlicher Bemessungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	*European Medicines Agency* (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	*European Public Assessment Report*
EU	Europäische Union
GBA	β-Glukozerebrosidase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	*High-Density Lipoprotein*
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IU	*International Unit*
LDL	*Low-Density Lipoprotein*
LSD	*Lysosomal Storage Disease* (Lysosomale Speicherkrankheit)
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NBS	Neugeborenen-Screening
NPC1	*NPC Intracellular Cholesterol Transporter 1*
NPC2	*NPC Intracellular Cholesterol Transporter 2*

PRIME	*PRIority MEdicines*
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPD1	Sphingomyelin Phosphodiesterase 1
vLDL	*very-Low-Density Lipoprotein*
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Olipudase alfa mit dem Handelsnamen *Xenpozyme®* in der Anwendung 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. Im Dossier wird

für das Anwendungsgebiet folgende Kurzbezeichnung verwendet: Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten.

Am 19. September 2001 erteilte die Europäische Kommission auf Empfehlung des *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) erstmalig den Orphan-Drug-Status für Olipudase alfa zur Behandlung der ASMD Typ B (im Original-Dokument: *Niemann-Pick-Krankheit Typ B*) (EU/3/01/056) [1]. Im Oktober 2016 befürwortete das COMP die Orphan-Drug-Designation auf alle Typen von ASMD (im Original-Dokument: *Niemann-Pick-Krankheit*) zu erweitern [2]. Die Europäische Kommission hat dieser Erweiterung am 05.12.2016 zugestimmt [3]. Am 18. Mai 2017 stimmt das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der Aufnahme von Olipudase alfa in das PRIME-Programm (*PRIority MEdicines*) der EMA, welches die Entwicklung von Arzneimitteln für Anwendungsgebiete mit ungedecktem therapeutischen Bedarf (*unmet medical need*) fördert, zu [4]. Der Orphan-Drug-Status wurde durch das COMP am 23.05.2022 bestätigt [5, 6].

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.

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).

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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Olipudase alfa wurde der Fachinformation von *Xenpozyme*® entnommen [7]. Die Informationen zum Orphan-Drug- und zum PRIME-Status von Olipudase alfa stammen aus den offiziellen Dokumenten, welche auf den Webseiten der EMA (https://www.ema.europa.eu/en) und der Europäischen Kommission (https://ec.europa.eu/info/index_de) zu finden sind.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency (EMA) (2009): Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human acid sphingomyelinase for the treatment of Niemann-Pick disease, type B (EMEA/COMP/253/04). [Zugriff: 23.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/01/056-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-recombinant-human-acid-sphingomyelinase_en.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2016): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Minutes for the meeting on 04-06 October 2016 - 2.3. Amendment of the COMP opinions (EMA/COMP/653816/2016), S. 37 - 38. [Zugriff: 23.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-4-6-october-2016_en.pdf.
3. EUROPÄISCHE KOMMISSION (2016): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 5.12.2016 über die Ausweisung des Arzneimittels "Rekombinante

menschliche Säure-Sphingomyelinase" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (C(2016)8350 (final)). [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136533/dec_136533_de.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2017): Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Minutes of the meeting on 15-18 May 2017 - G ANNEX G - G.3. PRIME (EMA/CHMP/262210/2017 Corr), S. 77. [Zugriff: 23.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-15-18-may-2017_en.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) (2022): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Meeting report on the review of applications for orphan designation June 2022 - Re-assessment of orphan designation at time of marketing authorisation. [Zugriff: 05.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-june-2022_en.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA) (2022): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Orphan Maintenance Assessment Report. [Zugriff: 29.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/xenpozyme-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Xenpozyme® (Olipudase alfa); Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick

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 [1]. In der Leber sind neben den

Kupffer-Zellen auch die Hepatozyten betroffen. Die veränderten Zellen führen bei über 90 % der Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, welche häufig gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie) [2]. Diese krankhafte Vergrößerung und die Akkumulation von Sphingomyelin schädigen das Gewebe und führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Folge sind oft schwerwiegende und teilweise lebensbedrohliche Symptome.

Die Diagnose erfolgt häufig nachdem der Patient mit den aus der Organvergrößerung resultierenden Symptomen vorstellig wird. [3]. 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. 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. 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. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten ist nicht immer möglich [2].

Krankheitsverlauf und Symptome

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. Sie manifestieren sich bereits im Säuglingsalter wenige Monate nach einer kurzen Phase der normalen Entwicklung. Es kommt zu einer schnellen Neurodegeneration, so dass die Kinder bereits erlernte Fähigkeiten wieder verlieren. Dies zeigt sich in einem Rückgang von Fähigkeiten in den Bereichen Verhalten, Sprache sowie der Fein- und Grobmotorik. Bei betroffenen Säuglingen werden häufig Reizbarkeit, schwere Schlafstörungen und stundenlanges Weinen beobachtet; diese Symptome sind vermutlich auf die zugrunde liegenden neurologischen Störungen zurückzuführen. Des Weiteren sind progressive Muskelhypotonie und der Verlust der tiefen Sehnenreflexe zu beobachten [2].

Die viszeralen Symptome unterscheiden sich nicht grundlegend von anderen Formen der ASMD und umfassen meist eine Hepatosplenomegalie. Daneben zeigen die Patienten Gedeihstörungen, welche in einem, durch die fortschreitende Muskelhypotonie verursachten geschwächten Saugreflex und oft schweren gastrointestinalen Beschwerden begründet sind. Abnormale Laborwerte, wie z. B. erhöhte Leberenzyme, Dyslipidämie oder Thrombozytopenie werden ebenfalls häufig beobachtet [2]. Die Patienten leiden oft unter sekundären Atemwegsinfekten, die durch das Einatmen von Nahrung, Flüssigkeit oder Erbrochenem ausgelöst werden. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ A ist Lungenversagen [2, 4]. Aufgrund der schweren Erkrankung versterben die Patienten in der Regel noch vor Erreichen des dritten Lebensjahres [2].

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 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 (verringertes HDL-Cholesterin bei erhöhtem LDL-Cholesterin und vLDL-Cholesterin sowie erhöhte Triglyzeride). Abnormale Leberfunktionstestwerte und erhöhte Serum-Chitotriosidase werden ebenfalls beobachtet. Bereits in jungen Jahren können bei den Patienten kardiovaskuläre Beschwerden wie Koronararterien- oder Herzklappenerkrankungen auftreten [2]. Durch die reduzierte Zahl von Thrombozyten kommt es häufiger zu Blutungen und viele Patienten berichten über wiederkehrendes Nasenbluten oder Blutergüsse [2]. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommen bei vielen Patienten Lebererkrankungen sowie interstitielle Lungenerkrankungen hinzu. Leberversagen bildet gemeinsam mit Atemwegserkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ B [5].

Häufig ist bei ASMD Typ B auch das Skelett betroffen, was sich u. a. durch Knochen- und Gelenkschmerzen bemerkbar macht [4]. Außerdem finden sich in der medizinischen Vorgeschichte von fast 20 % der Patienten ein oder mehrere Knochenbrüche und die meisten erwachsenen Patienten leiden unter Osteopenie (herabgesetzte Knochendichte, Vorstufe der Osteoporose) oder Osteoporose [2]. Somit hat ASMD bei Kindern und Jugendlichen Auswirkungen auf das Wachstum. Zwar erreichen die meisten Patienten im Regelfall eine Körpergröße im unteren Normalbereich, dennoch können im Kindes- und besonders im Jugendalter Wachstumsverzögerungen beobachtet werden. Zudem zeigt sich bei jugendlichen Patienten häufig ein verzögertes Einsetzen der Pubertät. Das Erreichen einer Körpergröße im Normalbereich deutet daraufhin, dass der Wachstumsrückstand im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter möglicherweise aufgeholt wird [2].

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 [5]. Kinder mit ASMD Typ A/B zeigen einige Jahre der normalen neurologischen und kognitiven Entwicklung, bis eine Neurodegeneration einsetzen kann, welche allerdings deutlich langsamer voranschreitet als bei ASMD Typ A. Der Grad der neurologischen Beeinträchtigung ist variabel und reicht von leichter Muskelhypotonie oder Hyporeflexie bis zum Verlust der Motorik und zunehmender kognitiver Beeinträchtigung [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-neuroviszeraler 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].

Einschränkungen der Lebensqualität

Die Lebensqualität ist bei allen Patienten mit ASMD eingeschränkt. Patienten mit ASMD Typ A und deren Familienangehörige leiden durch die Schwere der Erkrankung auf physischer und emotionaler Ebene. Die erkrankten Kinder können oft nicht schlafen, weinen viel und lang und müssen häufig erbrechen [2]. Pädiatrische Patienten mit Typ A/B und B können nur begrenzt körperlich aktiv sein und werden häufig sozial isoliert. An Aktivitäten wie Spielen oder Sport können die Kinder aufgrund der Hepatosplenomegalie und der damit verbundenen Gefahr einer Milzruptur oft nur eingeschränkt teilnehmen [2]. Jugendliche erfahren wegen der sichtbaren Auswirkungen der Erkrankung, wie das durch die Hepatosplenomegalie vergrößerte Abdomen oder die Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen, oft Ablehnung durch Gleichaltrige [2]. Auch erwachsene Patienten sind von einer eingeschränkten Lebensqualität betroffen: Sie berichten ebenfalls von sozialer Isolation aufgrund von chronischer Fatigue und Energielosigkeit [2].

Ursachen der ASMD

ASMD wird autosomal-rezessiv vererbt und ist auf Mutationen des *SMPD1*-Gens, welches für die ASM codiert, zurückzuführen [1, 4]. Aktuell sind über 180 Mutationen innerhalb des *SMPD1*-Gens bekannt, die für die Entstehung von ASMD Typ A, B und A/B verantwortlich sind [4]. Dabei handelt es sich u. a. um Missense-, Nonsense- und Frameshift-Mutationen sowie Veränderungen an Spleißstellen [7]. Da es sich um eine rezessive Erkrankung handelt, müssen auf beiden Allelen Mutationen vorliegen, um eine ASMD-Erkrankung hervorzurufen. Dies hat zur Folge, dass es aufgrund der Vielzahl von möglichen Kombinationen nicht immer möglich ist vom vorliegenden Genotyp auf den Phänotyp zu schließen. Dennoch wurden einige Mutationen und Mutationskombinationen entdeckt, die zu bestimmten Ausprägungsformen der ASMD führen [7].

Es wurde 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 *SMPD1*-Gen [8]. Der chronisch-viszerale Typ B wird u. a. von der Mutation ΔR608 verursacht. Bestimmte Kombinationen von Mutationen (homozygot vs. heterozygot) haben einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, wie z. B. das Einsetzen oder die Schwere der Symptome. So kann bei Vorliegen mindestens einer Kopie der Mutationen L137P, A196P oder R474W ein milderer Verlauf von ASMD Typ B beobachtet werden. Die Mutationen H421Y und K576N wiederum werden mit einer früh einsetzenden, schwereren Ausprägung von Typ B, die ausschließlich bei Patienten aus Saudi-Arabien gefunden wurde, in Verbindung gebracht [8]. Für das Auftreten des chronisch-neuroviszeralen Typs A/B wurde als Ursache u. a. die Mutation Q292K identifiziert [4].

Die meisten Patienten weisen individuelle Kombinationen von Mutationen auf. Dies führt auch dazu, dass in Neugeborenen-Screenings (NBS) immer wieder neue Genotypen entdeckt werden, diese aber keine Rückschlüsse auf die mögliche Ausprägung einer ASMD-Erkrankung zulassen bzw. es nicht vorhergesagt werden kann, ob der Träger erkranken wird [9].

Pathogenese

Bei ASMD-Patienten kommt es zu einer Akkumulation von Sphingomyelin, einem Lipid aus der Gruppe der Phospholipide und Sphingolipide, in den Lysosomen der Zellen. Sphingomyelin ist ein Hauptbestandteil von Zellmembranen und eines der wesentlichen Phospholipide der Myelinscheiden. ASM katalysiert die Hydrolyse von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphocholin in den Lysosomen der Zelle. Unter Zellstress wird die ASM zur äußeren Schicht der Zellmembran transportiert, wo sie ebenfalls Sphingomyelin zu Ceramid hydrolysiert. Durch die darauffolgende Umstrukturierung der Lipid Rafts werden nachgeschaltete Signalkaskaden (*downstream signaling events*) aktiviert. Es kann angenommen werden, dass die Manifestationen bei ASMD-Patienten zumindest teilweise von Lipid-Anomalien in der Plasmamembran und den Lysosomen sowie den daraus resultierenden Anomalien in den nachgeschalteten Signalkaskaden resultieren [4].

Betroffen von der Sphingomyelin-Akkumulation sind vor allem die Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems insbesondere in der Leber, der Milz, den Lymphknoten, der Nebennierenrinde, der Atemwege und dem Knochenmark [4]. Zusätzlich wurde die Anreicherung von Sphingomyelin in weiteren Zelltypen beschrieben, wie z. B. in Hepatozyten, in dermalen Fibroblasten, in vaskulären Endothelzellen, in vaskulären glatten Muskelzellen, in Zellen des Perineurium und in Schwann'schen Zellen [4]. Die betroffenen Zellen sind stark vergrößert und werden auch als Schaumzellen (*foam cells*) bezeichnet. Einige dieser Zellen weisen Pigmentierungen auf, welche für die Anwesenheit von Ceroid (pathologische, wachsartige Zelleinschlüsse) sprechen. Unter dem Elektronenmikroskop sind häufig lamellenartige, myelinähnliche Gebilde zu sehen. Bei allen ASMD-Patienten sind Milz, Leber und Lunge die am stärksten durch die Akkumulation des Sphingomyelins beeinträchtigten Organe [4].

Im Laufe der Erkrankung kommt es bei fast allen Patienten aufgrund einer Infiltration mit Schaumzellen zu einer krankhaften Vergrößerung der Milz, welche massive Ausmaße annehmen kann (mehr als das 20-Fache des Normalvolumens) [10]. Das Ausmaß der Splenomegalie ist repräsentativ für den Grad der Sphingomyelinlast im gesamten Körper und damit für die Krankheitsschwere [11]. In der Folge der Vergrößerung kommt es zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion, deren Auswirkungen z. B. die Entwicklung eines Hypersplenismus mit sekundärer Thrombozytopenie oder ein Milzinfarkt sein können [7].

In der Leber von ASMD-Patienten finden sich ebenfalls Schaumzellen. Hier sind die Kupffer-Zellen und Hepatozyten sowie das Gallengangsepithel betroffen. Bei vielen Patienten liegt daher sowohl eine Hepatomegalie als auch eine Splenomegalie vor (Hepatosplenomegalie), wobei die Splenomegalie der Hepatomegalie vorausgeht [12]. Bei *ASM-Knock-Out*-Mäusen (ASMKO) wurde festgestellt, dass es durch die fehlende ASM-Aktivität zu einer Überexpression von Cathepsin B kommt und die Entstehung einer Leberfibrose gefördert wird. Leberbiopsien bei erwachsenen ASMD-Patienten konnten ebenfalls zeigen, dass häufig Leberfibrosen in unterschiedlichem Ausmaß vorliegen [4].

In der Lunge führt die Akkumulation von Sphingomyelin mit Fortschreiten der Erkrankung zu einer interstitiellen Lungenerkrankung. Der Zeitpunkt des Auftretens und die Schwere der

Lungenerkrankung bei ASMD-Patienten ist sehr variabel. Ausgelöst wird sie vermutlich durch mit Sphingomyelin überladenen Alveolarmakrophagen, die in den Alveolarräumen und -septen, den Bronchialwänden und der Pleura akkumulieren. Dies führt zu einer fortschreitenden Verringerung des Lungenvolumens und zu einem eingeschränkten Gasaustausch [5]. Des Weiteren tragen eine Infiltration der Atemwege durch inflammatorische Zellen, ein abnormaler Surfactant-Katabolismus und eine abnormale Surfactant-Zusammensetzung zur krankhaften Veränderung der Lunge bei [4, 11].

Das Gehirn von Patienten mit ASMD Typ A ist in der Regel atrophiert. Die Ganglienzellen sind geschwollen und haben ein bleiches und vakuolisiertes Cytoplasma. Es kommt zum Verlust von Zellen in der Groß- und Kleinhirnrinde, zu Gliosen (erhöhte Anzahl von Gliazellen in einem geschädigten Bereich des ZNS oder Gehirns) in der grauen und der weißen Substanz, sowie zu bereichsweiser Demyelinisierung der weißen Substanz. Des Weiteren finden sich Schaumzellen auch in den Geweben der weichen Hirnhäute, dem Endothel und den perivaskulären Räumen der zerebralen Blutgefäße. Weitere morphologische Veränderungen betreffen die Basalganglien, den Hirnstamm, das Rückenmark und die Ganglien des vegetativen Nervensystems. Über Veränderungen im Gehirn von Patienten mit Typ B ist wenig bekannt [4].

Diagnose

Die sichere Diagnose von ASMD sollte mittels einer Kombination aus Genanalyse, Bestimmung der ASM-Aktivität und der Betrachtung von Symptomen gestellt werden [7, 12]. Wie bereits beschrieben, liegt keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation vor, so dass das alleinige Vorhandensein einer *SMPD1*-Mutation, wie sie z. B. im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings entdeckt werden könnte, für die Diagnosestellung meist nicht ausreicht. Allerdings sind auch einzelne Symptome oft nicht ausreichend, um Differenzialdiagnosen ausschließen zu können. So ist ASMD z. B. nicht die einzige lysosomale Speicherkrankheit (*Lysosomal Storage Disease,* LSD) bei der Hepatosplenomegalie ein bedeutendes Krankheitszeichen ist. Sie tritt z. B. ebenfalls bei Morbus Gaucher auf, einer LSD, bei der eine Mutation im Gen der β-Glukozerebrosidase (GBA) vorliegt. Eine eindeutige Differenzialdiagnose zwischen ASMD und Morbus Gaucher kann mittels biochemischer oder genetischer Analyse gestellt werden [7].

Bei Patienten mit Verdacht auf ASMD sollte zunächst die Aktivität der ASM mittels eines Enzymassays bestimmt werden. Parallel dazu sollte auch die Aktivität der GBA bestimmt werden, um Morbus Gaucher ausschließen zu können [12]. Bei einer Restaktivität der ASM von weniger als 10 % (im Vergleich zu Kontrollen) kann die Diagnose von ASMD als bestätigt angesehen werden [7]. Da die biochemische Analyse nur das Vorliegen einer ASMD, nicht aber die Ausprägung (Typ A, B oder A/B) bestätigen kann, kann eine Genanalyse einen Hinweis auf die vorliegende Ausprägung liefern. Mittels Sequenzanalyse des *SMPD1*-Gens wird versucht, intragenische Deletionen / Insertionen sowie Missense-, Nonsense- und Spleißstellenmutationen zu detektieren. Wenn nur eine oder keine Mutation entdeckt wurde, kann im nächsten Schritt eine Deletions- oder Duplikationsanalyse durchgeführt werden, um gezielt nach Deletionen oder Duplikationen von Exonen und ganzen Genen zu suchen. Bei Patienten

mit bestimmter ethnischer Abstammung (nordafrikanische, saudi-arabische oder türkische Herkunft sowie aschkenasische Juden) kann die Analyse auf bestimmte pathogene Mutationen fokussiert werden [7]. Liegen auf beiden Allelen bekannte, pathogene Mutationen vor, können möglicherweise Aussagen über den potenziellen Verlauf und die Schwere der Erkrankung getroffen werden (Genotyp-Phänotyp-Korrelation, siehe Abschnitt Ursachen der ASMD). Auch wenn die Bestimmung der ASM-Restaktivität die bevorzugte Methode zur Diagnosestellung und zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen darstellt, kann eine Multi-Gen-Panel-Sequenzierung oder ein Genomtest in Betracht gezogen werden. Bei der Multi-Gen-Panel-Sequenzierung werden gleich mehrere Gene auf pathogene Varianten untersucht. Dies könnte im Fall von ASMD z. B. *SMPD1*, *GBA* (Morbus Gaucher), *NPC1* und *NPC2* (Niemann-Pick Typ C) einschließen [7].

Im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ist relevant, dass ASMD derzeit nicht Teil des erweiterten Neugeborenen-Screenings ist und somit nur bei begründetem Verdacht auf ASMD eine Analyse der Enzymaktivität oder eine Genanalyse durchgeführt werden darf. Dies ist in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (der sog. Kinder-Richtline) festgelegt [13]. In anderen europäischen Ländern sowie in Teilen der USA werden Neugeborenen-Screenings auf ASMD und weitere LSD durchgeführt [14-16]. Hierbei kommt der Trockenbluttest (*Dried Blood Spot Test,* DBS) zur Anwendung, bei dem mit wenigen Tropfen Blut des Neugeborenen zunächst ein Enzymassay zur Feststellung der Enzymaktivität durchgeführt wird. Im Anschluss daran können weitere biochemische oder genetische Analysen zur Bestätigung der Diagnose und / oder Bestimmung des Genotyps folgen [7, 16]. Im Rahmen einer Diagnostik-Initiative in Deutschland wird es Ärzten ermöglicht bei Verdacht auf eine seltene lysosomale Speichererkrankung (u. a. ASMD) die Aktivitätsmessung des jeweils betroffenen Enzyms per DBS-Test durchzuführen.

Therapie

Die Therapie der ASMD umfasste bis zur Zulassung von Olipudase alfa nur symptomatische und palliative Maßnahmen, die je nach Schwere der Erkrankung bei jedem Patienten individuell gewählt wurden. Keine dieser Therapien beeinflusst den Verlauf der Erkrankung. Im Folgenden werden beispielhaft jeweils einige mögliche Maßnahmen zur Behandlung der entsprechenden Manifestationen beschrieben.

Lebererkrankung / -funktionsstörung

Die Folgen einer mit einer ASMD verbundenen Lebererkrankung können mit Arzneimitteln behandelt werden. So können bei einem Aszites z. B. Diuretika und bei einer Koagulopathie Vitamin K zum Einsatz kommen [7]. Bei Patienten mit Ösophagusvarizen (Krampfadern der Speiseröhre), die eine Folge eines erhöhten Pfortaderdruckes sind, können Betablocker zur Vermeidung von Blutungen gegeben werden [10]. Es wird außerdem die Impfung gegen Virus-Hepatitis A und B empfohlen [10]. Kommt es in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu einem Leberversagen aufgrund von ASMD kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden [7, 10].

Splenomegalie

Bei stark vergrößerter Milz und daraus resultierendem Hypersplenismus kann eine partielle Splenektomie durchgeführt werden [7, 10]. Eine totale Splenektomie ist nicht angezeigt, da sich gezeigt hat, dass dies zur Exazerbation der Lungenerkrankung führen kann [7, 10]. Da die Möglichkeit einer Milzruptur besteht, sollten Kontaktsportarten vermieden werden [7, 10]. Bei vorliegender Blutungsstörung, z. B. Thrombozytopenie aufgrund von Hypersplenismus kann bei lebensbedrohlichen Blutungen die Transfusion von Blutprodukten angezeigt sein [7, 10]. Bei nicht-lebensbedrohlichen Blutungen, wie wiederkehrendes oder starkes Nasenbluten können Tamponaden oder Kauterisierung Anwendung finden [7, 10].

Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit symptomatischer Lungenerkrankung kann unterstützend Sauerstoff gegeben werden [7, 10]. Auch der Einsatz von Bronchodilatatoren kann in Betracht gezogen werden [10]. Lungenspülungen wurden bei einigen Patienten mit variablen Resultaten eingesetzt und werden generell nicht empfohlen [7, 10]. Alle für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen empfohlenen Schutzimpfungen, wie z. B. Influenza, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ B sollten durchgeführt werden [10]. Auftretende Atemwegserkrankungen sollten aggressiv behandelt werden [7, 10].

Kardiovaskuläre Erkrankung

Um die erhöhten Cholesterinwerte bei Hyperlipidämie abzusenken, können erwachsene Patienten mit Statinen behandelt werden [7, 10]. Auch eine entsprechend angepasste Diät kommt in Frage [10]. Bei Vorliegen einer Herzklappeninsuffizienz sollte eine Medikation gemäß den entsprechenden kardiologischen Leitlinien durchgeführt werden, aber auch eine operative Reparatur oder Ersatz der erkrankten Herzklappen kann angezeigt sein [10]. Bei Verengungen und Verschlüssen der Koronararterien werden Stenting oder eine koronararterielle Bypass-Operation (*Coronary Artery Bypass Graft*) empfohlen [10].

Osteopenie / Osteoporose

Um Osteopenie vorzubeugen, sollte auf entsprechend ausreichend Bewegung geachtet und nach Notwendigkeit Physiotherapie angewandt werden [10]. Standardmäßige Ernährungs- und Lebensstilinterventionen sollten eingesetzt werden, um den Knochenverlust so gering, wie möglich zu halten [10]. Bei bereits bestehender Osteopenie / Osteoporose können Kalzium und Vitamin D gegeben werden [7].

Wachstum / Ernährung

Bei Säuglingen und Kleinstkindern, bei denen die adäquaten Kalorienaufnahme ein Problem darstellt, kann diese durch eine Füttertherapie sichergestellt werden [7]. Es sollte auf eine dem Wachstum angemessene Kalorienzufuhr geachtet werden [7, 10]. Bei größeren Problemen mit der Ernährung kann der Einsatz einer nasogastralen Sonde oder einer Magensonde in Betracht gezogen werden [7].

Neurologische Erkrankungen

Kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer progressiven neurologischen Erkrankung und zu Störungen der neurologischen Entwicklung, sind Physio- und Ergotherapie sowie Entwicklungsförderung angezeigt [7, 10]. Bei Patienten, die reizbar sind und an Schlafstörungen leiden, kann der Einsatz von Sedativa in Betracht gezogen werden [7].

Zielpopulation

Die Zulassung von Olipudase alfa erstreckt sich auf die Anwendung

„…als Enzymersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B.“

Die Zielpopulation umfasst damit pädiatrische und erwachsene Patienten bei denen eine ASMD vom Typ A/B oder Typ B diagnostiziert wurde.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

ASMD ist eine sehr seltene lysosomale Speicherkrankheit, für die vor der Zulassung von Olipudase alfa keine evidenzbasierte und kausale Therapieoptionen zur Verfügung standen. Den mit Fortschreiten der Krankheit zunehmenden Einschränkungen und Belastungen der Patienten konnte bislang kaum etwas entgegengesetzt werden.

Bereits in der Kindheit wird das Leben der Patienten von der Krankheit bestimmt. Normale Aktivitäten und Unternehmungen werden aufgrund der diversen Symptome zur Belastung. Kinder und Jugendliche berichten davon, dass z. B. aufgrund der eingeschränkten Lungenfunktion schon die Fahrt mit dem Rad zur Schule eine enorme Anstrengung bedeutet [17]. Darüber hinaus zeigen sich Probleme im schulischen Bereich. Knochen- und Gelenkschmerzen verhindern die Teilnahme am Sportunterricht, gastrointestinale Probleme führen zur sozialen Stigmatisierung und Isolation [17]. Verbunden mit der häufigen Wachstumsverzögerung, dem sichtbar vergrößerten Abdomen und dem späten Erreichen der Pubertät werden die betroffenen Kinder und Jugendlichen häufig Opfer von Mobbing und Ausgrenzung [17]. Neben den starken Beeinträchtigungen der Patienten im täglichen Leben ist, insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen, ihre Lebenserwartung stark reduziert [5]. Jene Kinder, bei denen ASMD Typ A/B vorliegt, erreichen oftmals nicht mal das Jugendalter [5].

Erreichen die Patienten das Erwachsenenalter, schreitet die Erkrankung in Ermangelung passender Therapien fort. Die Mobilität wird durch die progressive Lungenerkrankung immer

weiter reduziert und viele erwachsene ASMD-Patienten sind im Laufe ihres Lebens auf Sauerstoffgabe angewiesen. Erwachsene Patienten berichten auch, dass die stark vergrößerte Milz zu so starken krampfartigen und pochenden Schmerzen führt, dass Schlaf ohne medikamentöse Unterstützung unmöglich wird [17]. Sie haben Probleme bei alltäglichen Aktivitäten, wie z. B. Verrichtungen im Haushalt oder der Kinderbetreuung. Selbst für einfache Dinge, wie Ankleiden oder die Körperpflege, ist oftmals die Unterstützung durch betreuende Personen notwendig. Damit einher geht emotionaler Stress, da die Patienten das Gefühl haben, anderen zur Last zu fallen [17].

Dieser hohen Krankheitslast standen bislang keine evidenzbasierte und kausale Therapieoptionen gegenüber. Es gab 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 und unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung zur Verfügung (siehe Abschnitt Therapie) [10]. Konservative Maßnahmen, wie z. B. Lebertransplantation oder (partielle) 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 ohne Erfolg angewandt und sind zudem mit hohen Risiken für den Patienten verbunden [7, 10]. Für viele der angewandten Behandlungen liegt zudem keine zufriedenstellende Evidenz für die Anwendung bei ASMD 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 [7]. Somit existieren für Patienten mit ASMD nur individuelle Therapieversuche, die größtenteils experimentell sind und keinen nachgewiesenen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung und die mit ihr verbundene Symptomlast haben. Therapien, die die Erkrankung ursächlich behandeln können und somit eine langfristige Reduktion oder gar Beseitigung von Symptomen hervorrufen, waren vor der Zulassung von Olipudase alfa nicht verfügbar. Somit war ASMD bislang eine kaum behandelbare und in vielen Fällen tödliche Erkrankung.

Olipudase alfa stellt die erste ursächliche Therapieoption für Patienten mit ASMD Typ A/B oder B dar. Es handelt sich um eine rekombinante humane saure Sphingomyelinase, welche die körpereigenen ASM unmittelbar ersetzt. 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 Erkrankung erreicht. So zeigte sich in den Studien z. B. eine Verringerung der Leber- und der Milzgröße, was eine Verringerung der Krankheitslast widerspiegelt. Des Weiteren wurden eine Verbesserung der interstitiellen Lungenerkrankung und der Lungenfunktion beobachtet, welche sich in einem Anstieg der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) zeigte [18]. Damit stellt Olipudase alfa die erste kausale Therapie dar, welche die Erkrankung ursächlich adressiert und die Krankheitslast unmittelbar reduziert.

Behandlung von ASMD-Patienten mit Olipudase alfa (*Xenpozyme*®) in Rahmen eines Härtefallprogramms in Deutschland

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 10.06.2021 und wurde um ein weiteres Jahr (bis zum 10.06.2023) verlängert [19].

Die am 22. Juli 2019 in Kraft getretene „Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung – AMHV)“ erlaubt es, ein nicht zugelassenes oder ein nicht genehmigtes Arzneimittel, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, im Sinne des *Compassionate Use* einer Gruppe von Patienten zur Verfügung zu stellen. Dies gilt für Patienten, die an einer Erkrankung leiden, die zu schweren Behinderungen führen würde oder lebensbedrohend ist und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellende behandelt werden können [20]. Dementsprechend kann das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) dem Inverkehrbringen eines nicht zugelassenen oder nicht genehmigten Arzneimittels zustimmen:

„*§ 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG stellt Arzneimittel von der Pflicht zur Zulassung frei, die „ [...] unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können; dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimitteln; [...]“.*“[20]

Aktuell (Stand: August 2022) sind 18 Patienten in das Härtefallprogramm eingeschlossen. Die Genehmigung und Verlängerung des Härtefallprogramms sind ein Beleg für den bislang ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf bei ASMD.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Da es sich bei ASMD um eine sehr seltene Erkrankung handelt, sind Angaben zur Prävalenz nur eingeschränkt möglich. In der Literatur gibt es nur wenige epidemiologische Studien, welche Aussagen über die allgemeine Häufigkeit der Krankheit zulassen. Stattdessen finden sich viele Studien, welche das Vorkommen von ASMD und anderen LSD in einer bestimmten Region oder einer bestimmten Bevölkerungsgruppe untersuchen. Epidemiologische Studien, welche die Prävalenzen für ein ganzes Land untersuchen, basieren meistens auf den Daten von Patienten, die im Studienzeitraum mit einer LSD diagnostiziert wurden. Die ermittelten Fallzahlen werden dann mit den Geburtenzahlen der untersuchten Zeiträume ins Verhältnis gesetzt, um daraus die Geburtsprävalenz einer LSD zu berechnen. Die regional durchgeführten Studien haben oftmals nicht das Ziel, die Häufigkeit der Erkrankung im ganzen Land zu ermitteln, sondern es werden die Anteile verschiedener LSD in einer Population symptomatischer Patienten berichtet. Zusätzlich zu den beschriebenen Studienarten werden in neueren Publikationen zur Prävalenz von LSD Ergebnisse aus Neugeborenen-Screenings (NBS) angegeben. Aufgrund der bereits beschriebenen uneindeutigen Genotyp-Phänotyp-Korrelation sind Prävalenzen aus NBS für ASMD nur bedingt heranzuziehen.

Ein weiterer Punkt bei der Auswahl geeigneter Studien ist, dass der Versorgungskontext oftmals nicht auf Deutschland übertragbar ist: ASMD wird autosomal-rezessiv vererbt, daher können beispielsweise Angaben zur Prävalenz aus Regionen, in denen Konsanguinität verbreitet ist oder in denen bestimmte Mutationen gehäuft auftreten, nicht als Maßstab für die Einschätzung der Prävalenz in Deutschland herangezogen werden.

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz in der Literatur

Zur Identifikation von Quellen für die Inzidenz und Prävalenz der ASMD wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Da in den öffentlich zugänglichen Quellen (Beschlüsse des G-BA, Veröffentlichungen der Krankenkassen und Morbi-RSA-Daten, Daten des RKI und Krankheitsregister), aus welchen sich spezifische Daten für Deutschland ablesen ließen, keine Informationen zur Prävalenz der ASMD vorliegen, wurden internationale Quellen herangezogen. Es wurde eine Recherche in der Datenbank MEDLINE mit folgenden Suchparametern durchgeführt (Datum der Suche: Juli 2021):

Tabelle 3-1: Suchbegriffe zur orientierenden Literaturrecherche

Suche nach Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz	*((("ASMD"[Title/Abstract]) OR ("Niemann-Pick"[Title/Abstract]) AND ("type A" OR "type B" OR "type AB" OR "type A/B" OR "intermediate type")) OR (lysosomal storage disease* [Title/Abstract] OR lysosomal storage disorder* [Title/Abstract])) AND (epidemiology [Title/Abstract] OR prevalence [Title/Abstract] OR incidence [Title/Abstract])*

Über diese wurden einschlägige Publikationen mit Angaben zu Prävalenz identifiziert, welche im folgenden Abschnitt diskutiert werden. Da es sich bei ASMD und anderen LSD um genetische Erkrankungen handelt, deren auslösende Faktoren bereits bei Geburt vorliegen, wird in epidemiologischen Studien zu LSD hauptsächlich die Geburtsprävalenz angegeben. Die Geburtsprävalenz bezeichnet die Häufigkeit einer Erkrankung bezogen auf eine Geburtenkohorte, z. B. Anzahl der Geburten in einem Jahr.

Angaben zur Prävalenz der ASMD

Die orientierende Literaturrecherche ergab nur wenige Treffer, die eine Geburtsprävalenz für ASMD berichten. Publikationen, in denen lediglich die Anzahl bestätigter Fälle nach Testung von symptomatischen Patienten beschrieben werden, ohne dies in Kontext zur Prävalenz in der Bevölkerung zu setzen, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Publikationen zu Populationen, deren genetischer Hintergrund nicht mit dem der deutschen Bevölkerung vergleichbar ist oder in denen Konsanguinität eine größere Rolle spielt als in Europa. Konsanguinität hat einen möglichen Einfluss auf die Prävalenz einer genetischen Erkrankung wie ASMD. Tabelle 3-2 zeigt eine Übersicht mit Publikationen zur Schätzung der Prävalenz von ASMD.

Tabelle 3-2: Übersicht über Publikationen zur Schätzung der Prävalenz der ASMD

Quelle	Art der Angabe	Region	Zeitraum	Prävalenz pro 100.000 Geburten [95-%-KI]	Anmerkung
Meikle *et al.* 1999 [21]	Geburtsprävalenz aus 16-Jahren	Australien	1980 – 1996	0,40[1,2]	Angabe als 1 in 248.000
Poorthuis *et al.* 1999 [22]	Geburtsprävalenz aus 26-Jahren	Niederlande	1970 – 1996	Gesamt: 0,53[1] Typ A: 0,40[1] Typ A/B + B: 0,13[1]	
Pinto *et al.* 2004 [23]	Geburtsprävalenz aus 18-Jahren	Portugal	1983 – 2001	Gesamt: 0,60[1] Typ A: 0,50[1] Typ B: 0,10[1]	Basierend auf Daten aus Nord-portugal
Wittmann *et al.* 2012 [14]	k. A.	Ungarn	k. A.	5,00[1,2]	Angabe als 2 in 40.024 Aus Neugeborenen-Screening
Poupětová *et al.* 2012 [24]	Geburtsprävalenz aus 33-Jahren	Tschechien	1975 – 2008	Gesamt: 0,33 [0,16; 0,61] Typ A: 0,18[1] Typ A/B + B: 0,15[1]	
Acuña *et al.* 2016 [25]	k. A.	Chile	k. A.	2,24[1,2]	Angabe als 1 in 44.690
Burton *et al.* 2017 [15]	Geburtsprävalenz aus 15-Monaten	Illinois, USA	2014 – 2016	0,91[1,2]	Angabe als 1 in 109.897

					Aus Neugeborenen-Screening
1) Keine Angabe zur statistischen Unsicherheit des Wertes 2) Hoch- bzw. Umrechnung auf 100.000 Geburten KI: Konfidenzintervall;					

In der retrospektiven Studie von Meikle *et al*. analysieren die Autoren die Daten von allen Patienten, welche im Zeitraum von Januar 1980 bis Dezember 1996 in Australien mit einer lysosomalen Speicherkrankheit (*Lysosomal Storage Disease,* LSD) diagnostiziert wurden. In jenem Zeitraum war die Diagnose einer LSD mittels Bestimmung der Enzymaktivität in Australien in nur zwei Zentren möglich (*National Referral Laboratory Department of Chemical Pathology, Women's and Children's Hospital, Adelaide; Division of Chemical Pathology, Royal Brisbane Hospitals, Brisbane*), so dass von einer fast vollständigen Erfassung aller diagnostizierten Fälle ausgegangen werden kann. Die Anzahl aller prä- und postnatalen Diagnosen wurden mit der Anzahl der Geburten (bereitgestellt durch das *Australian Bureau of Statistics, Canberra*) im Studienzeitraum ins Verhältnis gesetzt und daraus die Prävalenz für die einzelnen LSDs ermittelt. Insgesamt 17 ASMD-Patienten wurden in diesem 16-Jahrens-Zeitraum in Australien diagnostiziert. Basierend auf der Geburtenrate der Jahre 1980 – 1996 und umgerechnet auf 100.000 Geburten ergibt sich eine 16-Jahres-Prävalenz von 0,40. Eine Unterteilung der Patienten nach ASMD-Typ (A, A/B oder B) wurde nicht vorgenommen. Die Autoren gehen davon aus, dass zuverlässig alle diagnostizierten Patienten in ihrer Analyse erfasst wurden. Dafür spricht zum einen, dass eine Bestimmung der Enzymaktivität nur in den genannten Zentren durchgeführt wird. Zum anderen findet man keine Unterschiede zwischen den Prävalenzangaben für die fünf bevölkerungsreichsten Bundesstaaten, was für die Zuverlässigkeit der Angabe spricht. Dies zeigt sich auch darin, dass es keine signifikanten Schwankungen der Anzahl der Diagnosen zwischen den einzelnen Jahren gibt. Es ist allerdings davon auszugehen, dass einige Patienten, insbesondere jene mit milden Verlaufsformen, niemals diagnostiziert wurden [21]. Die berichtet Prävalenz ist daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Bei Poorthuis *et al.* handelt es sich ebenfalls um eine retrospektive Studie, in der die Prävalenzen für verschiedene LSDs in den Niederlanden im Zeitraum von 1970 – 1996 untersucht wurden [22]. Im Studienzeitraum gab es in den Niederlanden mehrere Zentren für klinische Genetik, in denen prä- und postnatale Diagnostik durchgeführt wurde. In den drei Hauptzentren (Leiden, Nijmegen und Rotterdam) wurden 95 % der Patienten mit einer LSD diagnostiziert. Dazu kamen Daten von kleineren Zentren, so dass die Autoren davon ausgehen, dass ihre Ergebnisse vollständig und zuverlässig sind. Als weitere Begründung für die Vollständigkeit geben sie an, dass die Einrichtungen für prä- und postnatale Diagnostik eine vollständige Abdeckung der diagnostischen Methoden bieten. Es wurden in der Studie 963 Patienten erfasst. Die Methodik für die Berechnung der Prävalenz basiert ebenfalls auf den Geburtenzahlen (bereitgestellt vom *Centraal Bureau van Statistiek*) für die betrachteten Jahre. Anders als bei Meikle *et al.* wurden die der Prävalenzberechnung zugrunde gelegten

Geburtenzahlen für jede LSD spezifisch ermittelt, indem die Zahl der Geburten zwischen dem Geburtsdatum des ältesten und dem Geburtsdatum des jüngsten Patienten mit der jeweiligen LSD ermittelt wurde. Von den 963 erfassten Patienten wurde 27 mit ASMD diagnostiziert. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 0,53 / 100.000 Geburten für alle ASMD-Typen. Von den 27 Patienten konnten 14 ASMD-Typ A zugeordnet werden, die Prävalenz für Typ A liegt demnach bei 0,40 / 100.000 Geburten. Die übrigen 13 Patienten wurden der Kategorie „ASMD-Typ A oder B" zugeordnet. Davon ausgehend, dass diese 13 Patienten ASMD Typ A/B oder B aufweisen, da Typ A offenbar nicht vorlag, ergibt sich für Typ A/B und Typ B eine gemeinsame Prävalenz von 0,13 / 100.000 Geburten [22]. Wie bereits oben erwähnt, wurden die Prävalenzen basierend auf unterschiedlichen Geburtenkohorten berechnet (Zeitraum von der Geburt des ältesten bis zur Geburt des jüngsten Patienten mit ASMD Typ A bzw. Typ A/B oder B). Daher führen die ähnlichen absoluten Patientenzahlen (Typ A: 14 Patienten, Typ A/B oder B: 13 Patienten) zu den berichteten, unterschiedlichen Prävalenzen. Auch im Falle dieser Studie ist die Prävalenz mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da Patienten mit mildem Verlauf möglicherweise nicht symptomatisch auffällig waren und somit niemals diagnostiziert wurden.

Basierend auf dem Vorgehen von Meikle *et al.* und Poorthuis *et al.* wurde in der Arbeit von Pinto *et al.* eine retrospektive Studie zur Prävalenz von LSD in Portugal durchgeführt [23]. Die Daten stammten von 353 Patienten, die im Zeitraum von 1982 bis 2001 im *Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães* in Porto mit einer LSD diagnostiziert wurden. Das Institut war im untersuchten Zeitraum das einzige in Portugal, in dem sowohl prä- als auch postnatale Diagnostik von LSD durchgeführt wurde. Aufgrund der geografischen Lage des Instituts im Norden Portugals stammt ein großer Anteil der Diagnoseanfragen aus den nördlichen und mittleren Regionen des Landes. Da die Autoren deshalb davon ausgehen, dass die Population des nördlichen Portugals besser untersucht sei, ziehen sie nur diese für die Berechnung der Prävalenz heran. Insgesamt wurden 11 Patienten mit ASMD diagnostiziert, 7 von diesen Patienten stammten aus Nordportugal. Daraus ergibt sich auf Basis der Geburtenzahlen im Untersuchungszeitraum (verfügbar über das *Instituto Nacional de Estatistica*, Porto) eine Prävalenz von 0,60 / 100.000 (Typ A: 0,50 / 100.000, Typ B: 0,10 / 100.000) für die Region Nordportugal. Damit liegt die Gesamtprävalenz höher als die zuvor aus Australien und den Niederlanden berichteten Prävalenzen. Die Autoren geben an, dass ihre Datenbasis umfassend und repräsentativ für ganz Portugal ist und methodische Entscheidungen nicht für die im Vergleich zu anderen Studien höheren Zahlen verantwortlich sind [23]. Kritisch zu betrachten ist bei dieser Studie, dass sie sich nur auf den Norden Portugals bezieht, wobei die genaue regionale Herkunft der diagnostizierten Fälle unklar bleibt. Ein möglicher Beitrag eines kleineren Labors in Lissabon, dass nur einen nicht näher benannten Teil der LSD diagnostiziert, bleibt in der Arbeit unberücksichtigt. Somit ist die Belastbarkeit der in dieser Arbeit ermittelten Prävalenz unklar.

Poupětová *et al.* führten ebenfalls eine retrospektive Studie durch, um die Prävalenz von LSD in Tschechien zu berechnen [24]. Es wurden die Daten von Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von 1975 – 2008 im *Institute of Inherited Metabolic Disorders* in Prag mit einer LSD diagnostiziert wurden. Dieses ist das einzige Institut in Tschechien, in dem LSD-

Diagnostik (inkl. pränataler Tests) durchgeführt wird. Die Patienten wurden entweder direkt an das Zentrum überwiesen oder waren bei einem Facharzt in Behandlung, der eine Blutprobe zur Diagnose an das Zentrum übersandte. Die Daten stammen von Patienten aus dem ganzen Land. Für die endgültige Diagnosestellung wurden drei verschiedene Methoden herangezogen, die auch kombiniert werden konnten: der Nachweis reduzierter Enzymaktivität, der Nachweis von pathogenen Mutationen und der Nachweis von nicht degradiertem Substrat. Die Autoren wenden bei der Berechnung der Prävalenz die von Poorthuis *et al.* beschriebene Methode an [22]. Die Zahl der Lebendgeburten im Studienzeitraum wurde der Webseite des tschechischen Statistikamts (*Český statistický úřad*) entnommen. Insgesamt wurden 23 von 478 Patienten im Studienzeitraum mit ASMD diagnostiziert. Die daraus errechnete Prävalenz für ASMD in Tschechien beträgt 0,33 / 100.000 für alle ASMD-Typen. Von den 23 Patienten konnten 10 als ASMD-Typ A identifiziert werden, während die übrigen 13 Patienten als ASMD Typ A/B oder B diagnostiziert wurden. Es ergibt sich für Typ A eine Prävalenz von 0,18 / 100.000 Geburten und für Typ A/B und Typ B zusammen eine Prävalenz von 0,15 / 100.000 Geburten [24]. Da das Institut, aus dem die Daten der Studie stammen, als einziges in Tschechien LSD sicher diagnostizieren kann und sowohl die direkt überwiesenen Patienten als auch die eingesandten Blutproben aus dem ganzen Land stammen, ist von einer flächendeckenden Abdeckung auszugehen. Wie zuvor beschrieben, ist auch die hier berichtete Prävalenz für ASMD mit Unsicherheit behaftet, da Patienten mit leichten oder unspezifischen Symptomen möglicherweise nicht auf LSD getestet wurden.

In ihrer Studie von 2016 untersuchten Acuña *et al.* eine bekannte pathogene Mutation, bei der es sich um p.(Ala359) handelt [25]. Diese Mutation wurde bisher nur bei chilenischen Patienten gefunden und löst ASMD Typ B aus. Die Studie sollte zum einen Aufschluss über die Häufigkeit dieser Variante in der chilenischen Bevölkerung geben, zum anderen wurde untersucht, ob die Verbreitung dieser Variante in der chilenischen Bevölkerung auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückzuführen ist. Zum Zeitpunkt der Studie gab es in Chile mindestens 45 Patienten mit bestätigter ASMD-Typ-B-Diagnose. Von diesen Patienten waren 19 homozygot und 3 heterozygot für p.(Ala359). Die Varianten der übrigen Patienten wurden in der Publikation nicht genannt. Um Informationen über die Häufigkeit von p.(Ala359) zu erlangen, wurden die im Rahmen einer anderen Studie genommenen DNA-Proben von 1921 gesunden, nicht-verwandten Personen aus Santiago de Chile analysiert. Insgesamt konnten 1691 DNA-Proben erfolgreich analysiert werden und es wurden 16 heterozygote Träger der Variante p.(Ala359) identifiziert. Da die Variante am häufigsten bei Menschen aus der indigenen Population gefunden wurde, wird vermutet, dass sie auf einen gemeinsamen indigenen Vorfahren der heutigen chilenischen Population zurückgeht [25]. Auf Basis der Annahmen des Hardy-Weinberg-Gesetzes wurde eine theoretische Prävalenz für ASMD Typ B (homozygote Täger) in Chile von 1 in 44.690 berechnet. Hochgerechnet bedeutet dies eine Prävalenz von 2,24 / 100.000. Die Angaben aus dieser Studie sind aus mehreren Gründen nicht gut für die Schätzung der ASMD-Prävalenz geeignet. Zum einen argumentieren die Autoren, dass die Annahmen des Hardy-Weinberg-Gesetzes möglicherweise in der untersuchten Kohorte nicht gelten. Weiter ist zu beachten, dass sich die berechnete Prävalenz nur auf homozygote Patienten bezieht, es scheint aber einen kleinen Teil von heterozygoten Patienten zu geben. Dazu kommt die Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Anzahl an Diagnosen und der

theoretischen Patientenzahl. Basierend auf den Annahmen der Autoren und der aktuellen Bevölkerungszahl von Chile (19,1 Mio.) [26] müssten über 420 Patienten an ASMD Typ B leiden. Es erscheint fragwürdig, dass Unterdiagnosen für diese Diskrepanz verantwortlich sind. Zudem unterscheidet sich der genetische Hintergrund der chilenischen Population vom genetischen Hintergrund der Bevölkerung Deutschlands und ist somit nicht vergleichbar.

Einige Studien versuchen, eine Prävalenz für ASMD basierend auf Neugeborenen-Screenings (NBS) zu ermitteln. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, darf laut Kinder-Richtlinie des G-BA in Deutschland nur für einige Krankheiten ein NBS durchgeführt werden [13]. ASMD ist derzeit nicht Teil des sogenannten erweiterten Neugeborenen-Screenings. In anderen europäischen Ländern sowie in einigen Staaten der USA werden allerdings umfangreiche NBS durchgeführt, in denen auch auf ASMD getestet wird. Daher werden an dieser Stelle zwei Publikationen diskutiert, in denen die Prävalenz von ASMD basierend auf NBS berichtet wird.

In Ungarn werden alle Neugeborenen im Rahmen eines NBS auf ASMD getestet. Wittman *et al.* präsentieren in ihrer Studie Daten aus einem von zwei Zentren in Ungarn, in dem NBS durchgeführt werden [14]. Jedes Zentrum ist für das NBS von jeweils einer Hälfte der Neugeborenen im Land zuständig. Insgesamt wurden Proben von 40,024 Neugeborenen auf verschiedene LSD untersucht. In einem ersten Schritt wurde die Enzymaktivität gemessen. War diese bei zwei aufeinander folgenden Messungen auffallend verringert, wurde in einem zweiten Schritt eine molekulare Genanalyse durchgeführt. Es wurden zwei potenzielle ASMD-Patienten identifiziert, wobei nur bei einem Neugeborenen eine bekannte Kombination pathogener Mutationen gefunden wurde. Die bei dem zweiten Neugeborenen gefundene Kombination war zum Zeitpunkt der Studie unbekannt und es konnte daher nicht bestimmt werden, ob es sich um eine pathogene Kombination handelte. Die in dieser Studie ermittelte Prävalenz für ASMD liegt daher bei mindestens 1 in 40,024 und maximal 1 in 20,012. Basierend auf der Annahme, dass auch das zweite Neugeborene an ASMD erkranken wird und hochgerechnet auf 100.000 Geburten ergibt sich eine Prävalenz von 5,00 / 100.000. Die Autoren gehen davon aus, dass die Daten aus dem zweiten Zentrum ähnlich sein werden, da sich die Bevölkerungszusammensetzung nicht zwischen den Einzugsgebieten der Zentren unterscheidet [14].

In US-Bundesstaat Illinois wird seit 2014 ein NBS auf fünf verschiedene LSD, darunter ASMD durchgeführt. Burton *et al.* berichten in ihrer Publikation die Ergebnisse von 219.793 gescreenten Neugeborenen aus dem Zeitraum November 2014 bis August 2016 [15]. Blutproben wurden im *Newborn Screening Laboratory of the Illinois Department of Public Health* in Chicago mittels Enzymassay analysiert. Wenn die gemessene Enzymaktivität unter einer prädefinierten Schwelle lag, galt der Befund als positiv und die Patienten wurden an Spezialisten für Genetik verwiesen, welche weitere Untersuchungen (z. B. zur Identifikation von Genmutationen) durchführten und die Ergebnisse zurück an das Studienzentrum meldeten. Es wurden zwei Patienten mit ASMD identifiziert. Diese Patienten wiesen Mutationen auf, die bekannt dafür sind, ASMD Typ B auszulösen. Die hochgerechnete Prävalenz für ASMD Typ B lag demnach bei 0,91 / 100.000 [15].

Neugeborenen-Screenings spielen eine wichtige Rolle bei der frühzeitigen Entdeckung von genetischen Erkrankungen. Allerdings ist im Fall von ASMD die Aussagekraft von Prävalenzen, die im Rahmen von NBS berichtet werden, eingeschränkt. Dieser Einschränkung liegt die beschriebene uneindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation zugrunde. In NBS werden auch bislang unbekannte *SMPD1*-Mutationen gefunden, bei denen unklar ist, ob sie zu einer symptomatischen Erkrankung führen werden. Dies wird besonders bei der Studie von Wittman *et al.* deutlich. Die berechnete Prävalenz würde sich halbieren, sollte sich herausstellen, dass das Neugeborene mit der bisher unbekannten Mutationskombination nicht an ASMD erkrankt. Bei Burton *et al.* wurden bei beiden Patienten Mutationen gefunden, die als pathogen bekannt sind, wodurch die Daten belastbarer erscheinen. Dennoch verdeutlichen diese Beispiele, dass die Ergebnisse von unterschiedlichen NBS nicht unbedingt vergleichbar und die berichteten Prävalenzen daher mit Unsicherheit behaftet sind.

Epidemiologische Daten zu ASMD aus dem deutschen Versorgungskontext

In der Literatur finden sich derzeit keine epidemiologischen Studien, in denen die Prävalenz von ASMD in Deutschland beschrieben wird. Es liegen allerdings Angaben von medizinischen Experten über aktuell in Deutschland lebende ASMD-Patienten vor. Die Daten stammen aus anonymisierten Patientenakten und stellen nach Aussage der Fachexperten etwa 75 % der ASMD-Patienten in Deutschland dar. Die retrospektive Erhebung der Daten umfasst den Zeitraum von 1995 bis 2022 [27].

Es wurden 45 lebende ASMD-Patienten erfasst, von denen 14 mit ASMD Typ A/B und 31 Patienten mit ASMD Typ B diagnostiziert wurden. Es wurden ebenfalls 12 Patienten mit ASMD Typ A diagnostiziert, allerdings sind diese Patienten bereits alle verstorben. Olipudase alfa ist zugelassen für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD Typ A/B oder Typ B, so dass sich im Folgenden nur auf die Daten zu den Patienten mit ASMD Typ A/B oder B bezogen wird. Bezogen auf die vorliegenden Zahlen kann eine Hochrechnung der Patientenzahl in Deutschland durchgeführt werden (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Hochrechnung der Patientenzahlen in Deutschland

	75 % der erfassten deutschen ASMD-Patienten (Grundlage)[a]	**Auf 100 % hochgerechnete Anzahl der ASMD-Patienten**
Patienten insgesamt	57	76
Davon Typ A, n (%)	12 (21)	16 (21)
Davon Typ A/B oder Typ B, n (%)	45 (79)	60 (79)
a: Datengrundlage basierend auf Mengel *et al*. [27]		

Da es sich nicht um eine Vollerhebung handelt, könnte basierend darauf, dass 45 Patienten mit ASMD Typ A/B oder B 75 % des Patientenkollektivs in Deutschland darstellen, die Patientenzahl auf 100% und somit 60 Patienten mit ASMD Typ A/B oder B extrapoliert

werden, vorausgesetzt es wird ein linearer Zusammenhang der Patientenzahl und Behandlungszentren, die keine Daten zur Verfügung gestellt haben, angenommen.

Berücksichtigung der reduzierten Lebenserwartung bei ASMD

Im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 81 Jahren [28] ist die Lebenserwartung bei ASMD Patienten mit Typ A/B oder Typ B eingeschränkt. Verstorbene Patienten mit ASMD Typ A/B waren im Median 8,5 Jahre und Patienten mit ASMD Typ B im Median 23,5 Jahre alt [5]. Um der reduzierten Lebenserwartung bei der Abschätzung der Prävalenz Rechnung zu tragen, wurde das mediane Überleben von Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B mit der Geburtsprävalenz und der durchschnittlichen Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung ins Verhältnis gesetzt [29]:

$$Punktprävalenz = Geburtsprävalenz \times \frac{Lebenserwartung\ des\ Patienten\ bzw. medianes\ Überleben}{Lebenserwartung\ der\ Allgemeinbevölkerung}$$

In einer prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie wurde bei 59 Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B aus fünf Ländern (5 aus Deutschland) im Alter von 7 bis 64 Jahren über einen Zeitraum von 11 Jahren der Verlauf der Erkrankung dokumentiert [30]. Insgesamt starben im Beobachtungszeitraum 9 Patienten, von denen bei einem Patienten die Todesursache nicht im Zusammenhang mit ASMD stand. Eine angenäherte Schätzung der Lebenserwartung bei Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B kann aus der Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit abgeleitet werden. Daraus lässt sich für die beobachteten Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B ein medianes Überleben von 56 Jahren ermitteln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Einschlusskriterien keine Patienten unter 7 Jahren eingeschlossen wurden und somit in der Kaplan-Meier-Kurve in den Zeiträumen 0 und 5 Jahren keine Patienten unter Risiko standen. Zudem ist die Lebenserwartung für jedes Lebensalter unterschiedlich, sodass es sich bei der Verwendung des medianen Überlebens um eine bestmögliche Annäherung handelt.

Zusammenfassung

Von den beschriebenen Publikationen sind die von Poupětová *et al.* und Poorthuis *et al.* geeignet, um auf Grundlage publizierter Angaben eine Spanne für die Geburtsprävalenz von ASMD Typ A/B und Typ B zu definieren. Bei beiden Arbeiten handelt es sich um retrospektive Studien, welche einen langen Zeitraum betrachten und auf Basis von sicher diagnostizierten Patienten und der Geburtenzahlen in den jeweiligen Jahren eine Geburtsprävalenz berechnen. In beiden Studien kann von einer fast hundertprozentigen Abdeckung ausgegangen werden und die Daten können daher als zuverlässig angesehen werden. Da die Zulassung von Olipudase alfa die Behandlung von Patienten mit ASMD-Typ A/B oder B umfasst, werden jeweils die Geburtsprävalenzen für diese beiden Typen herangezogen. Aus den Publikationen wird als Untergrenze eine Geburtsprävalenz von 0,13 / 100.000 (Poorthuis *et al.*) und als Obergrenze eine Geburtsprävalenz von 0,15 / 100.000 (Poupětová *et al.*) abgeleitet.

Die ermittelten Prävalenzen in den Publikationen von Pinto *et al.* und Acuña *et al.* dagegen sind nur eingeschränkt belastbar. Dies liegt daran, dass in der Studie von Pinto *et al.* zur Berechnung

der Prävalenz hauptsächlich Daten aus Nordportugal verwendet wurden, so dass unklar bleibt, ob diese repräsentativ für das gesamte Land sind. Bei Acuña *et al.* wurde anhand der Daten von gesunden Probanden die Prävalenz einer spezifischen Mutation in der Bevölkerung berechnet. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Annahmen des Hardy-Weinberg-Gesetzes zutreffen. Die Autoren schränken aber selbst ein, dass diese theoretischen Annahmen in der vorliegenden Bevölkerung nicht unbedingt zutreffen. Dazu kommt, dass die untersuchte Mutation p.(Ala359) ihren Ursprung bei den amerikanischen Ureinwohnern hat und somit die Vergleichbarkeit mit dem genetischen Hintergrund der deutschen Bevölkerung nicht gegeben ist. Die in diesen Studien berichteten Prävalenzen werden daher nicht berücksichtigt.

Generell zeigen Studien von Wittmann *et al.* und Burton *et al.*, dass mittels NBS höhere Prävalenzen für ASMD berichtet werden als jene, die anhand von diagnostizierten Fällen berechnet wurden. Zwar lassen sich in einem NBS klinisch relevante Fälle schnell identifizieren, allerdings werden auch immer wieder neue Mutationen in NBS gefunden, bei denen aufgrund der nicht-eindeutigen Genotyp-Phänotyp-Korrelation unklar ist, ob der Patient jemals an ASMD erkranken wird. Bei nicht symptomatischen Patienten ist der Einsatz von Olipudase alfa derzeit möglicherweise nicht angezeigt, daher würde die Einbeziehung von Patienten mit benignen Mutationen und ohne Symptome zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen. Daher werden die aus den beschriebenen NBS erlangten Prävalenzen ebenfalls nicht weiter berücksichtigt.

Für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird, basierend auf den für geeignet bewerten Studien zur Geburtsprävalenz und unter Berücksichtigung der reduzierten Lebenserwartung, von einer Prävalenz von **0,09 – 0,1 / 100.000 Einwohner** ausgegangen (Tabelle 3-4). Da ASMD eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung ist, ist nicht von Unterschieden zwischen den Geschlechtern auszugehen. Ebenso hat das Alter keinen Einfluss auf die Prävalenz, da die krankheitsbedingten Faktoren bereits bei Geburt vorliegen. Die Patientenzahlen werden dementsprechend nicht nach Geschlecht und Alter differenziert dargestellt.

Tabelle 3-4: Ergebnisse zur Prävalenz der ASMD in Deutschland

Parameter	Grundlage	Anzahl der Patienten	Quellen
Prävalenz	0,09 – 0,1 / 100.000 Einwohner[1]	75 – 87[2]	[22, 24, 30]
Die Größe der deutschen Bevölkerung betrug zum 31.12.2021 (Vorausberechnung) 83.237.124 [31]. 1) Berechnet gemäß folgender Formel: $\text{Geburtsprävalenz} \times \frac{\text{Lebenserwartung der Patienten}}{\text{Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung}} = 0{,}13 \times \frac{56}{81}$ - $0{,}15 \times \frac{56}{81}$ [29] 2) Berechnet gemäß folgender Formel: $0{,}09 \times \frac{83.237.124}{100.000}$ bis $0{,}1 \times \frac{83.237.124}{100.000}$			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es handelt sich bei ASMD um eine genetische Erkrankung, die von Änderungen in der Umwelt nicht beeinflusst wird. Des Weiteren ist ASMD derzeit nicht Teil des erweiterten Neugeborenen-Screenings [13]. Somit werden nur Patienten bei begründetem Verdacht auf ASMD getestet. Daraus folgt, dass nur die Veränderung der Geburten- und Sterberate der kommenden fünf Jahre für die Prognose heranzuziehen ist. Die Geburten- und Sterberate verläuft in den nächsten fünf Jahren, berechnet auf Basis der Jahre 2015 bis 2017, nahezu konstant [32]. Daher ist mit einer Veränderung der Prävalenz von ASMD nicht zu rechen (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Prognose der Prävalenz von ASMD über 5 Jahre

Jahr	Prävalenz (Prognose)
2023	0,09 – 0,1 / 100.000 Einwohner
2024	0,09 – 0,1 / 100.000 Einwohner
2025	0,09 – 0,1 / 100.000 Einwohner
2026	0,09 – 0,1 / 100.000 Einwohner
2027	0,09 – 0,1 / 100.000 Einwohner

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olipudase alfa	75 – 87	67 – 77
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Als Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen wird das Anwendungsgebiet von Olipudase alfa herangezogen:

„…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.“

Demzufolge kann zur Eingrenzung der Zielpopulation die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz von ASMD zugrunde gelegt werden. Es wird davon ausgegangen, dass grundsätzlich alle symptomatischen Patienten mit ASMD Typ A/B oder B für eine Behandlung mit Olipudase alfa in Frage kommen. Es ergeben sich daher folgende Patientenzahlen:

Tabelle 3-7: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation

Rechenschritt	Faktor	Quelle	Ergebnis
Anzahl der Patienten mit ASMD	–	Tabelle 3-4	75 – 87
Anzahl der Patienten in der GKV	0,88[1]	Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt [31, 33]	67 – 77
Die Größe der deutschen Bevölkerung betrug zum 31.12.2021 (Vorausberechnung) 83.237.124, die Anzahl der GKV-Patienten im Jahr 2021 betrug 73.274.000 [31, 33]. 1) Berechnet gemäß folgender Formel: $\frac{GKV-Patienten\ in\ Deutschland\ (2021)}{Bevölkerung\ in\ Deutschland\ (31.12.2021)}$. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ASMD: A*cid Sphingomyelinase Deficiency*			

Die aus dem deutschen Versorgungskontext bekannten Daten implizieren, dass es sich bei den aus der Literatur abgeleiteten Patientenzahlen für ASMD Typ A/B und B in Deutschland um eine Überschätzung handeln könnte. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es sich hierbei nicht um eine Vollerhebung handelt und die Hochrechnung der Patientenzahlen, basierend auf den Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (Tabelle 3-3), mit Einschränkungen zu betrachten ist. Setzt man einen linearen Zusammenhang zwischen den Patientenzahlen und den Behandlungszentren voraus, können 60 Patienten mit ASMD Typ A/B oder B in Deutschland angenommen werden. Diese Patientenzahl liegt damit leicht unterhalb der aus der Literatur abgeleiteten Spanne. Aus dem deutschen Versorgungskontext ist des Weiteren bekannt, dass sich ca. 13% der Patienten mit ASMD Typ B durch den milden Verlauf ihrer Erkrankung nicht beeinträchtigt fühlen und daher eine Behandlung mit Olipudase alfa möglicherweise nicht in Anspruch nehmen würden [27]. Da die genaue Anzahl der bisher nicht diagnostizierten ASMD-

Patienten und jener Patienten, die aufgrund eines milden Verlaufs ihrer Erkrankung eine Behandlung mit Olipudase alfa möglicherweise nicht in Anspruch nehmen würden, nicht bekannt ist, ist die hergeleitete Spanne von 67 – 77 ASMD-Patienten in der GKV als plausibel zu betrachten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Olipudase alfa	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	beträchtlich	67 – 77
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ASMD: A*cid Sphingomyelinase Deficiency*			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 dargelegt, ergibt sich für Olipudase alfa ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet. Dementsprechend ergibt sich für die in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Zahlen für die Zielpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen für Olipudase alfa.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurden adäquate internationale Fachpublikationen zur ASMD herangezogen, welche mittels einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE und einer freien Suche identifiziert wurden. Ebenso basiert die Darstellung des therapeutischen Bedarfs auf internationalen Fachpublikationen, da derzeit keine offiziellen Leitlinien zur Behandlung von ASMD existieren. Diese Publikationen wurden über eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE und eine freie Suche identifiziert. Die Herleitung der epidemiologischen Angaben basiert, wie unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben, auf den herangezogenen Fachpublikationen, die über eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE identifiziert wurden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.
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. Wasserstein MP, Schuchman EH (2021): Acid Sphingomyelinase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al.: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021; 1-22.
8. 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.
9. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA (2015): Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab; 29(2):145-57.
10. 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.
11. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP (2013): Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease. Genetics in Medicine; 15(8):618-23.
12. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. (2017): Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med; 19(9):967-74.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtline). [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL_2022-04-21_iK-2022-06-23.pdf.
14. Wittmann J, Karg E, Turi S, Legnini E, Wittmann G, Giese AK, et al. (2012): Newborn screening for lysosomal storage disorders in hungary. JIMD Rep; 6:117-25.
15. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, et al. (2017): Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. J Pediatr; 190:130-5.
16. Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, Desnick RJ, Edelmann L, Estrella L, et al. (2019): The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants. Genet Med; 21(3):631-40.
17. Pokrzywinski R, Hareendran A, Nalysnyk L, Cowie S, Crowe J, Hopkin J, et al. (2021): Impact and burden of acid sphingomyelinase deficiency from a patient and caregiver perspective. Scientific Reports; 11(1):1-13.
18. 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.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2022): Liste der bestätigten Arzneimittel-Härtefallprogramm. [Zugriff: 18.08.2022]. URL:

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html.

20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2017): Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) - Version 1.3 vom 20. April 2017. [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf;jsessionid=BBA0764C3FE21E4D2E48B4A1ABC91B07.1_cid350?__blob=publicationFile&v=4.
21. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999): Prevalence of lysosomal storage disorders. Jama; 281(3):249-54.
22. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. (1999): The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet; 105(1-2):151-6.
23. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. (2004): Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet; 12(2):87-92.
24. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M (2010): The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis; 33(4):387-96.
25. Acuña M, Martínez P, Moraga C, He X, Moraga M, Hunter B, et al. (2016): Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. Eur J Hum Genet; 24(2):208-13.
26. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2022): Chile - Statistisches Länderprofil. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Internationales/Laenderprofile/chile.pdf?__blob=publicationFile.
27. Mengel E (2022): Charakterisierung der ASMD-Patientenpopulation in Deutschland. SphinCS Lyso gemeinnützige UG (Haftungsbeschränkt). [Data on file].
28. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2022): Durchschnittliche Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung bei Geburt 2019/2020 (Code 12621-0004). [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0004&bypass=true&levelindex=1&levelid=1661349814534#abreadcrumb.
29. Orphanet (2019): Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet (Prevalence, incidence and number of published cases or families), Version 01. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf.
30. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT, et al. (2021): Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. Orphanet J Rare Dis; 16(1):1-14.
31. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2022): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland: Stichtag 31.12.2021 (Code 12411-0001). [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1661262885760#abreadcrumb.
32. Bundeszentrale für politische Bildung (2021): Datenreport 2021 - Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. [Zugriff: 31.08.2022]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2021.pdf?__blob=publicationFile.
33. Bundesministerium für Gesundheit (2022): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine

eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-9 zum Behandlungsmodus basieren auf der Dosierungsempfehlung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Olipudase alfa (Xenpozyme® [1]). Entsprechend der ASCEND-Peds-Studie erfolgt in der pädiatrischen Population eine differenzierte Darstellung der Altersgruppen nach Kleinkindern 0 bis < 6 Jahre, Kindern 6 bis < 12 Jahre und Jugendlichen 12 bis < 18 Jahre [2].

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Olipudase alfa

Olipudase alfa (*Xenpozyme®*) wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD Typ A/B oder Typ B zur Behandlung von Manifestationen außerhalb des zentralen Nervensystems angewandt [1]. Bei der Indikation ASMD handelt es sich um eine sehr seltene und chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Entsprechend der Fachinformation wird Olipudase alfa (*Xenpozyme®*) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen kontinuierlich einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusion sollte schrittweise, vorzugsweise unter Verwendung einer Infusionspumpe erfolgen und umfasst je nach verabreichter Dosis bei Kindern und Jugendlichen einen Zeitraum zwischen 18 und 220 Minuten und bei Erwachsenen einen Zeitraum zwischen 35 und 220 Minuten. Eine vorübergehende Senkung der Infusionsgeschwindigkeit oder eine Unterbrechung der Infusion kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich sein. Entsprechend der Fachinformation ist eine schrittweise Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen mindestens über die ersten 9 Zyklen und bei Erwachsenen mindestens über die ersten 8 Zyklen vorgesehen, um die Schwere von unerwünschten Ereignissen wie z. B. die vorübergehende Erhöhung von Leberwerten zu minimieren. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend des Vorgehens des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 26,1 Behandlungszyklen à zwei Wochen (= 365 Tage / 14 Tage), wobei Olipudase alfa an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 26,1 Behandlungen x 1 Behandlungstag).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1

	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend[1]	-	-	-
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. [1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuch-liches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen An-wendungsgebiet interna-tional gebräuchlichen Maßes)**
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)***		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 0,228 mg (Zyklus 1) - 22,8 mg (Zyklus 9)[2] Ab Zyklus 10	Zyklus 1-9 60,268 mg ≙ 10 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 389,88 mg

			22,8 mg	≙ 34,2 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 450,148 mg ≙ 44,2 DF à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 595,08 mg ≙ 52,2 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder 5 bis < 6 Jahre (20,8 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 0,624 mg (Zyklus 1) – 62,4 mg (Zyklus 9)[2] Ab Zyklus 10 62,4 mg	Zyklus 1-9 164,944 mg ≙ 15 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 1.067,04 mg ≙ 68,4 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 1.231,984 mg ≙ 83,4 DF à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 1.628,64 mg ≙ 104,4 DF à 20 mg
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kinder 6 < 7 Jahr (23,6 kg)***		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 0,708 mg (Zyklus 1) – 70,8 mg (Zyklus 9)[3] Ab Zyklus 10 70,8 mg	Zyklus 1-9 187,148 mg ≙ 15 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 1.210,68 mg ≙ 68,4 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 1.397,828 mg ≙ 83,4 DF à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 1.847,88 mg ≙ 104,4 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Kinder 11 < 12 Jahr (42,1 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 1,263 mg (Zyklus 1) – 126,3 mg (Zyklus 9)[3]	Zyklus 1-9 333,853 mg ≙ 23 DF à 20 mg

			Ab Zyklus 10 126,3 mg	Ab Zyklus 10 2.159,73 mg ≙ 119,7 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 2.493,583 mg ≙ 142,7 DF à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 3.296,43 mg ≙ 182,7 DF à 20 mg
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Jugendliche 12 < 13 Jahr (47,1 kg)***		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 1,413 mg (Zyklus 1) – 141,3 mg (Zyklus 9)[4] Ab Zyklus 10 141,3 mg	Zyklus 1-9 373,503 mg ≙ 24 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 2.416,23 mg ≙ 136,8 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 2.789,733 mg ≙ 160,8 DF à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 3.687,93 mg ≙ 208,8 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Jugendliche 17 < 18 Jahr (67 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 2,01 mg (Zyklus 1) – 201 mg (Zyklus 9)[4] Ab Zyklus 10 201 mg	Zyklus 1-9 531,31 mg ≙ 34 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 3.437,1 mg ≙ 188,1 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 3.968,41 mg ≙ 222,1 DF à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 5.246,1 mg ≙ 287,1 DF à 20 mg
		Durchschnittsgewicht: 77 kg		

	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	26,1	Dosissteigerung: Zyklus 1-8 7,7 mg (Zyklus 1) - 231 mg (Zyklus 8)[5] Ab Zyklus 9 231 mg	Zyklus 1-8 608,3 mg ≙ 35 DF à 20 mg Ab Zyklus 9 4.181,1 mg ≙ 217,2 DF à 20 mg Erstes Behandlungsjahr: 4.789,4 mg ≙ 252,2 DF à 20 mg Zweites Behandlungsjahr: 6.029,1 mg ≙ 313,2 DF à 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

DF = Durchstechflasche

[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

[2] Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-12

[3] Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-13

[4] Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-14

[5] Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-15

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in Tabelle 3-11 erfolgt anhand der Dosierungsangaben in der Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Gemäß dem Vorgehen des G-BA, werden für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichtes erfolgt, standardisierte Durchschnittswerte der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ für die Berechnung angenommen [3]. Da entsprechend der Fachinformation sowohl für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene eine Dosissteigerung vorgegeben ist, wird diese bei der Berechnung des

Jahresdurchschnittsverbrauchs berücksichtigt. Olipudase alfa steht in einer Wirkstärke von 20 mg pro Durchstechflasche zur Verfügung. Somit wird für die Berechnung der Anzahl an benötigten Durchstechflaschen pro Gabe die durchschnittliche Dosis pro Gabe durch 20 geteilt (= durchschnittliche Dosis pro Gabe / 20). Die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen wird auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Die angesetzte Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Falls die Verdünnung nicht sofort erfolgt, sollte eine Lagerung bis zu 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 2°C – 8°C oder bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschritten werden [1].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre

Tabelle 3-12: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kleinkindern 0 bis < 6 Jahre

Zyklus	**Dosierung**	**Untere Dosisspanne**		**Obere Dosisspanne**	
		Verbrauch pro Gabe[1]	**Anzahl an DF[2]**	**Verbrauch pro Gabe[3]**	**Anzahl an DF[2]**
Dosissteigerung					
Erste Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 7,6 kg = 0,288 mg	Aufrunden (0,228 / 20 = 1)	0,03 mg x 20,8 kg = 0,624 mg	Aufrunden (0,624 / 20 = 1)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	0,76 mg	1	2,08 mg	1
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	2,28 mg	1	6,24 mg	1
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	2,28 mg	1	6,24 mg	1
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	4,56 mg	1	12,48 mg	1
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	4,56 mg	1	12,48 mg	1
Siebte Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	7,6 mg	1	20,8 mg	2
Achte Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	15,2 mg	1	41,6 mg	3
Neunte Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	22,8 mg	2	62,4 mg	4
Summe		60,268 mg	10 DF à 20 mg	164,944 mg	15 DF à 20 mg
Erhaltungsphase					
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	22,8 mg	2	62,4 mg	4

DF = Durchstechflasche
[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kleinkindern unter einem Jahr von 7,6 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes
[3] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kleinkindern 5 bis < 6 Jahre von 20,8 kg [3]

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-12 wird Olipudase alfa bei Kleinkindern in den ersten 9 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 9 Zyklen ≙ 126 Tage) kontinuierlich von 0,03 mg/kg Körpergewicht im ersten Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. In der unteren Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von Kleinkindern unter einem Jahr von 7,6 kg eine Initialdosis von 0,228 mg im ersten Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1-9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 60,268 mg. Dies entspricht 10 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 7,6 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 22,8 mg. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ((365 – 126) / 14 = 17,1) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 22,8 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 389,88 mg. Dies entspricht 34,2 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 450,148 mg. Dies entspricht 44,2 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im zweiten Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im zweiten Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 22,8 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 595,08 mg. Dies entspricht 52,2 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

In der oberen Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von Kleinkindern von 5 bis < 6 Jahre von 20,8 kg eine Initialdosis von 0,624 mg im ersten Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1-9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 164,944 mg. Dies entspricht 15 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 20,8 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 62,4 mg. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ((365 – 126) / 14 = 17,1) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 62,4 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.067,04 mg. Dies entspricht 68,4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.231,984 mg. Dies entspricht 83,4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Im zweiten Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im zweiten Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gaben von 62,4 mg ergibt sich ein

Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.628,64 mg. Dies entspricht 104,4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Kinder von 6 bis < 12 Jahre

Tabelle 3-13: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kindern 6 bis < 12 Jahre

Zyklus	**Dosierung**	**Untere Dosisspanne**		**Obere Dosisspanne**	
		Verbrauch pro Gabe[1]	**Anzahl an DF[2]**	**Verbrauch pro Gabe[3]**	**Anzahl an DF[2]**
Dosissteigerung					
Erste Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 23,6 kg = 0,708 mg	Aufrunden (0,708 / 20 = 1)	0,03 mg x 42,1 kg = 1,263 mg	Aufrunden (1,263 / 20 = 1)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	2,36 mg	1	4,21 mg	1
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	7,08 mg	1	12,63 mg	1
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	7,08 mg	1	12,63 mg	1
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	14,16 mg	1	25,26 mg	2
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	14,16 mg	1	25,26 mg	2
Siebte Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	23,6 mg	2	42,1 mg	3
Achte Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	47,2 mg	3	84,2 mg	5
Neunte Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	70,8 mg	4	126,3 mg	7
Summe		187,148 mg	15 DF à 20 mg	333,853 mg	23 DF à 20 mg
Erhaltungsphase					
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	70,8 mg	4	126,3 mg	7

DF = Durchstechflasche
[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kindern 6 bis < 7 Jahre von 23,6 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes
[3] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kindern 11 bis < 12 Jahre 42,1 kg [3]

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-13 wird Olipudase alfa bei Kindern in den ersten 9 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 9 Zyklen ≙ 126 Tage) kontinuierlich von 0,03 mg/kg

Körpergewicht im ersten Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. In der unteren Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern von 6 bis < 7 Jahre von 23,6 kg eine Initialdosis von 0,708 mg im ersten Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1-9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 187,148 mg. Dies entspricht 15 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 70,8 mg. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ((365 – 126) / 14 = 17,1) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 70,8 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.210,68 mg. Dies entspricht 68,4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.397,828 mg. Dies entspricht 83,4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im zweiten Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im zweiten Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 70,8 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.847,88 mg. Dies entspricht 104,4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

In der oberen Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern von 11 bis < 12 Jahre von 42,1 kg eine Initialdosis von 1,263 mg im ersten Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1-9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 333,853 mg. Dies entspricht 23 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 42,1 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 126,3 mg. Dies entspricht 7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ((365 – 126) / 14 = 17,1) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 126,3 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.159,73 mg. Dies entspricht 119,7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.493,583 mg. Dies entspricht 142,7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Im zweiten Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im zweiten Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gaben von 126,3 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.296,43 mg. Dies entspricht 182,7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre

Tabelle 3-14 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Jugendlichen 12 bis < 18 Jahre

Zyklus	**Dosierung**	**Untere Dosisspanne**		**Obere Dosisspanne**	
		Verbrauch pro Gabe[1]	**Anzahl an DF[2]**	**Verbrauch pro Gabe[3]**	**Anzahl an DF[2]**
Dosissteigerung					

Erste Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 47,1 kg = 1,413 mg	Aufrunden (1,413 / 20 = 1)	0,03 mg x 67 kg = 2,01 mg	Aufrunden (2,01 / 20 = 1)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	4,71 mg	1	6,7 mg	1
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	14,13 mg	1	20,1 mg	2
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	14,13 mg	1	20,1 mg	2
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	28,26 mg	2	40,2 mg	3
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	28,26 mg	2	40,2 mg	3
Siebte Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	47,1 mg	3	67 mg	4
Achte Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	94,2 mg	5	134 mg	7
Neunte Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	141,3 mg	8	201 mg	11
Summe		373,503 mg	24 DF à 20 mg	531,31 mg	34 DF à 20 mg
Erhaltungsphase					
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	141,3 mg	8	201 mg	11

DF = Durchstechflasche
[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Jugendlichen 12 bis < 13 Jahre von 47,1 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes
[3] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Jugendlichen 17 bis < 18 Jahre 67 kg [3]

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-14 wird Olipudase alfa bei Jugendlichen in den ersten 9 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 9 Zyklen ≙ 126 Tage) kontinuierlich von 0,03 mg/kg Körpergewicht im ersten Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. In der unteren Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von Jugendlichen von 12 bis < 13 Jahre von 47,1 kg eine Initialdosis von 1,413 mg im ersten Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1-9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 373,503 mg. Dies entspricht 24 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47,1 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 141,3 mg. Dies entspricht 8 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ((365 – 126) / 14 = 17,1) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 141,3 mg ergibt sich ein

Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.416,23 mg. Dies entspricht 136,8 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.789,733 mg. Dies entspricht 160,8 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im zweiten Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im zweiten Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gaben von 141,3 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.687,93 mg. Dies entspricht 208,8 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

In der oberen Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von Jugendlichen von 17 bis < 18 Jahre von 67 kg eine Initialdosis von 2,01 mg im ersten Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1-9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 531,31 mg. Dies entspricht 34 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 201 mg. Dies entspricht 11 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ((365 – 126) / 14 = 17,1) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 201 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.437,1 mg. Dies entspricht 188,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.968,41 mg. Dies entspricht 222,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im zweiten Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im zweiten Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 201 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.246,1 mg. Dies entspricht 287,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Erwachsene

Tabelle 3-15 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Erwachsenen

Zyklus	**Dosierung**	**Verbrauch pro Gabe[1]**	**Anzahl an DF[2]**
Dosissteigerung			
Erste Dosis (Woche 0)	0,1 mg/kg	0,1 mg × 77 kg = 7,7 mg	Aufrunden (7,7 / 20 = 1)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,3 mg/kg	23,1 mg	2
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	23,1 mg	2
Vierte Dosis (Woche 6)	0,6 mg/kg	46,2 mg	3
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	46,2 mg	3
Sechste Dosis (Woche 10)	1,0 mg/kg	77 mg	4
Siebte Dosis (Woche 12)	2,0 mg/kg	154 mg	8
Achte Dosis (Woche 14)	3,0 mg/kg	231 mg	12
	Summe	608,3 mg	35 DF à 20 mg
Erhaltungsphase			
Ab Zyklus 9	3,0 mg/kg	231 mg	12
DF = Durchstechflasche			

[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Erwachsenen von 77 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-15 wird Olipudase alfa bei Erwachsenen in den ersten 8 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 8 Zyklen ≙ 112 Tage) kontinuierlich von 0,1 mg/kg Körpergewicht im ersten Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich eine Initialdosis von 7,7 mg im ersten Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1-8 ergibt sich somit ein Verbrauch von 608,3 mg. Dies entspricht 35 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 9 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 231 mg. Dies entspricht 12 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 18,1 Zyklen ((365 – 112) / 14 = 18,1) in der Erhaltungsphase und 231 mg pro Gabe ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.181,1 mg. Dies entspricht 217,2 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im ersten Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.789,4 mg. Dies entspricht 252,2 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im zweiten Behandlungsjahr entfällt die Dosissteigerung. Bei 26,1 Zyklen im zweiten Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 231 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.029,1 mg. Dies entspricht 313,2 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Da erwachsene ASMD-Patienten im Mittel leichter sind als der Bundesdurchschnitt, sind die obigen Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch mit Unsicherheit behaftet und stellen eine Überschätzung des wirklichen Verbrauchs dar. In diesem Zusammenhang ist auf die Darstellung in Abschnitt 3.3.5 zu verweisen.

Angaben zum Verbrauch nach Launch der 4 mg Durchstechflasche

Der pharmazeutische Unternehmer plant voraussichtlich in Q2/Q3 2023 in Deutschland eine niedrigere Wirkstärke von 4 mg / Durchstechflasche auf den Markt zu bringen. Diese niedrigere Wirkstärke wird eine noch genauere gewichtsadaptierte, patientenindividuelle Dosierung von Olipudase alfa ermöglichen. Tabelle 3-16 zeigt die zu erwartenden Verbräuche pro Jahr nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche. Die Tabellen Tabelle 3-17 - Tabelle 3-20 zeigen die Verbräuche während der Dosissteigerung in den verschiedenen Altersgruppen für die verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuch-liches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen An-wendungsgebiet interna-

Vergleichs-therapie)				**tional gebräuchlichen Maßes)**
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)***		
		26,1	Dosissteigerung: Zyklus 1-9 0,228 mg (Zyklus 1) - 22,8 mg (Zyklus 9)[2] Ab Zyklus 10 22,8 mg	Zyklus 1-9 60,268 mg ≙ 15 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 389,88 mg ≙ 17,1 DF à 4 mg + 17,1 DF à 20 mg Erstes Behandlungsjahr: 450,148 mg ≙ 32,1 DF à 4 mg + 18,1 DF à 20 mg Zweites Behandlungsjahr 595,08 mg ≙ 26,1 DF à 4 mg + 26,1 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder 5 bis < 6 Jahre (20,8 kg)		
		26,1	Dosissteigerung: Zyklus 1-9 0,624 mg (Zyklus 1) – 62,4 mg (Zyklus 9)[2] Ab Zyklus 10 62,4 mg	Zyklus 1-9 164,944 mg ≙ 17 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 1.067,04 mg ≙ 17,1 DF à 4 mg + 51,3 DF à 20 mg Erstes Behandlungsjahr: 1.231,984 mg ≙ 34,1 DF à 4 mg + 57,3 DF à 20 mg Zweites Behandlungsjahr 1.628,64 mg ≙ 26,1 DF à 4 mg + 78,3 DF à 20 mg
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kinder 6 < 7 Jahr (23,6 kg)***		
		26,1	Dosissteigerung: Zyklus 1-9 0,708 mg (Zyklus 1) – 70,8 mg (Zyklus 9)[3] Ab Zyklus 10	Zyklus 1-9 187,148 mg ≙ 20 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg Ab Zyklus 10

			70,8 mg	1.210,68 mg ≙ 51,3 DF à 4 mg + 51,3 à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 1.397,828 mg ≙ 71,3 DF à 4 mg + 57,3 à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 1.847,88 mg ≙ 78,3 DF à 4 mg + 78,3 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Kinder 11 < 12 Jahr (42,1 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 1,263 mg (Zyklus 1) – 126,3 mg (Zyklus 9)[3] Ab Zyklus 10 126,3 mg	Zyklus 1-9 333,853 mg ≙ 20 DF à 4 mg + 14 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 2.159,73 mg ≙ 34,2 DF à 4 mg + 102,6 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 2.493,583 mg ≙ 54,2 DF à 4 mg + 116,6 DF à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u> 3.296,43 mg ≙ 52,2 DF à 4 mg + 156,6 DF à 20 mg
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Jugendliche 12 < 13 Jahr (47,1 kg)***		
		26,1	<u>Dosissteigerung</u>: Zyklus 1-9 1,413 mg (Zyklus 1) – 141,3 mg (Zyklus 9)[4] Ab Zyklus 10 141,3 mg	Zyklus 1-9 373,503 mg ≙ 24 DF à 4 mg + 15 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 2.416,23 mg ≙ 17,1 DF à 4 mg + 119,7 DF à 20 mg <u>Erstes Behandlungsjahr</u>: 2.789,733 mg ≙ 41,1 DF à 4 mg + 134,7 à 20 mg <u>Zweites Behandlungsjahr</u>

				3.687,93 mg ≙ 26,1 DF à 4 mg + 182,7 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Jugendliche 17 < 18 Jahr (67 kg)		
		26,1	Dosissteigerung: Zyklus 1-9 2,01 mg (Zyklus 1) – 201 mg (Zyklus 9)[4] Ab Zyklus 10 201 mg	Zyklus 1-9 531,31 mg ≙ 14 DF à 4 mg + 25 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 3.437,1 mg ≙ 17,1 DF à 4 mg + 171 DF à 20 mg Erstes Behandlungsjahr: 3.968,41 mg ≙ 31,1 DF à 4 mg + 196 DF à 20 mg Zweites Behandlungsjahr 5.246,1 mg ≙ 26,1 DF à 4 mg + 261 DF à 20 mg
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Durchschnittsgewicht: 77 kg***		
		26,1	Dosissteigerung: Zyklus 1-8 7,7 mg (Zyklus 1) - 231 mg (Zyklus 8)[5] Ab Zyklus 9 231 mg	Zyklus 1-8 608,3 mg ≙ 15 DF à 4 mg + 28 DF à 20 mg Ab Zyklus 9 4.181,1 mg ≙ 54,3 DF à 4 mg + 199,1 DF à 20 mg Erstes Behandlungsjahr: 4.789,4 mg ≙ 69,3 DF à 4 mg + 227,1 DF à 20 mg Zweites Behandlungsjahr: 6.029,1 mg ≙ 78,3 DF à 4 mg + 287,1 DF à 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl				

für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

DF = Durchstechflasche

[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

[2] Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-17

[3] Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-18

[4] Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-19

5 Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-20

Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre

Tabelle 3-17 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kleinkindern 0 bis < 6 Jahre nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Zyklus	**Dosierung**	**Untere Dosisspanne**		**Obere Dosisspanne**	
		Verbrauch pro Gabe[1]	**Anzahl an DF[2]**	**Verbrauch pro Gabe[3]**	**Anzahl an DF[2]**
Dosissteigerung					
Erste Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 7,6 kg = 0,288 mg	Aufrunden (0,228 / 20 = 1 DF à 4 mg)	0,03 mg x 20,8 kg = 0,624 mg	Aufrunden (0,624 / 20 = 1 DF à 4 mg)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	0,76 mg	1 DF à 4 mg	2,08 mg	1 DF à 4 mg
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	2,28 mg	1 DF à 4 mg	6,24 mg	2 DF à 4 mg
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	2,28 mg	1 DF à 4 mg	6,24 mg	2 DF à 4 mg
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	4,56 mg	2 DF à 4 mg	12,48 mg	4 DF à 4 mg
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	4,56 mg	2 DF à 4 mg	12,48 mg	4 DF à 4 mg
Siebte Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	7,6 mg	2 DF à 4 mg	20,8 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg
Achte Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	15,2 mg	4 DF à 4 mg	41,6 mg	1 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg
Neunte Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	22,8 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg	62,4 mg	1 DF à 4 mg + 3 DF à 20 mg
Summe		60,268 mg	15 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg	164,944 mg	17 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg
Erhaltungsphase					
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	22,8 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg	62,4 mg	1 DF à 4 mg + 3 DF à 20 mg

DF = Durchstechflasche
[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kleinkindern unter einem Jahr von 7,6 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes
[3] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kleinkindern 5 bis < 6 Jahre von 20,8 kg [3]

Kinder von 6 bis < 12 Jahre

Tabelle 3-18 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kindern 6 bis < 12 Jahre nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Zyklus	**Dosierung**	**Untere Dosisspanne**		**Obere Dosisspanne**	
		Verbrauch pro Gabe[1]	**Anzahl an DF[2]**	**Verbrauch pro Gabe[3]**	**Anzahl an DF[2]**
Dosissteigerung					
Erste Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 23,6 kg = 0,708 mg	Aufrunden (0,708 / 20 = 1 DF à 4 mg)	0,03 mg x 42,1 kg = 1,263 mg	Aufrunden (1,263 / 20 = 1 DF à 4 mg)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	2,36 mg	1 DF à 4 mg	4,21 mg	2 DF à 4 mg
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	7,08 mg	2 DF à 4 mg	12,63 mg	4 DF à 4 mg
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	7,08 mg	2 DF à 4 mg	12,63 mg	4 DF à 4 mg
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	14,16 mg	4 DF à 4 mg	25,26 mg	2 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	14,16 mg	4 DF à 4 mg	25,26 mg	2 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg
Siebte Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	23,6 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg	42,1 mg	1 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg
Achte Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	47,2 mg	2 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg	84,2 mg	2 DF à 4 mg + 4 DF à 20 mg
Neunte Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	70,8 mg	3 DF à 4 mg + 3 DF à 20 mg	126,3 mg	2 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg
Summe		187,148 mg	20 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg	333,853 mg	20 DF à 4 mg + 14 DF à 20 mg
Erhaltungsphase					
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	70,8 mg	3 DF à 4 mg + 3 DF à 20 mg	126,3 mg	2 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg

DF = Durchstechflasche
[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kindern 6 bis < 7 Jahre von 23,6 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes
[3] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kindern 11 bis < 12 Jahre 42,1 kg [3]

Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre

Tabelle 3-19 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Jugendlichen 12 bis < 18 Jahre nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Zyklus	**Dosierung**	**Untere Dosisspanne**		**Obere Dosisspanne**	
		Verbrauch pro Gabe[1]	**Anzahl an DF[2]**	**Verbrauch pro Gabe[3]**	**Anzahl an DF[2]**
Dosissteigerung					
Erste Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 47,1 kg = 1,413 mg	Aufrunden (1,413 / 20 = 1 DF à 4 mg)	0,03 mg x 67 kg = 2,01 mg	Aufrunden (2,01 / 20 = 1 DF à 4 mg)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	4,71 mg	2 DF à 4 mg	6,7 mg	2 DF à 4 mg
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	14,13 mg	4 DF à 4 mg	20,1 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	14,13 mg	4 DF à 4 mg	20,1 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	28,26 mg	3 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg	40,2 mg	1 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	28,26 mg	3 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg	40,2 mg	1 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg
Siebte Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	47,1 mg	2 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg	67 mg	2 DF à 4 mg + 3 DF à 20 mg
Achte Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	94,2 mg	4 DF à 4 mg + 4 DF à 20 mg	134 mg	4 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg
Neunte Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	141,3 mg	1 DF à 4 mg + 7 DF à 20 mg	201 mg	1 DF à 4 mg + 10 DF à 20 mg
Summe		373,503 mg	24 DF à 4 mg + 15 DF à 20 mg	531,31 mg	14 DF à 4 mg + 25 DF à 20 mg
Erhaltungsphase					
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	141,3 mg	1 DF à 4 mg + 7 DF à 20 mg	201 mg	1 DF à 4 mg + 10 DF à 20 mg

DF = Durchstechflasche
[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Jugendlichen 12 bis < 13 Jahre von 47,1 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes

[3] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Jugendlichen 17 bis < 18 Jahre 67 kg [3]

Erwachsene

Tabelle 3-20 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Erwachsenen nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Zyklus	Dosierung	Verbrauch pro Gabe[1]	Anzahl an DF[2]
Dosissteigerung			
Erste Dosis (Woche 0)	0,1 mg/kg	0,1 mg × 77 kg = 7,7 mg	Aufrunden (7,7 / 20 = 2 DF à 4 mg)
Zweite Dosis (Woche 2)	0,3 mg/kg	23,1 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	23,1 mg	1 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg
Vierte Dosis (Woche 6)	0,6 mg/kg	46,2 mg	2 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	46,2 mg	2 DF à 4 mg + 2 DF à 20 mg
Sechste Dosis (Woche 10)	1,0 mg/kg	77 mg	4 DF à 20 mg
Siebte Dosis (Woche 12)	2,0 mg/kg	154 mg	4 DF à 4 mg + 7 DF à 20 mg
Achte Dosis (Woche 14)	3,0 mg/kg	231 mg	3 DF à 4 mg + 11 DF à 20 mg
	Summe	608,3 mg	15 DF à 4 mg + 28 DF à 20 mg
Erhaltungsphase			
Ab Zyklus 9	3,0 mg/kg	231 mg	3 DF à 4 mg + 11 DF à 20 mg

DF = Durchstechflasche
[1] Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Erwachsenen von 77 kg [3]
[2] Unter Berücksichtigung des Verwurfes

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den

Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	*Xenpozyme®* 5 St | 20 mg PZN: 17890831 AVP: 20.694,11 €	19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	*Xenpozyme®* 25 St[4] | 20 mg PZN: 17890860 AVP: 103.428,86 € €	97.520,84 € [1,77 €[2]; 5.906,25 €[3]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend[1]	-	-

[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

[2] Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt)

[3] Rabatt nach § 130a SGB V (Herstellerrabatt)

[4]Diese Packungsgröße wird kurz nach Markteinführung eingeführt

PZN = Pharmazentralnummer

AVP = Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge in Tabelle 3-21 wurden der Lauer-Taxe zum 01.10.2022 entnommen. Tabelle 3-21 stellt die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) dar. Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte, sofern zutreffend, auf den Apothekenabgabepreis angerechnet:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Der angegebene Preis entspricht somit den für die GKV anfallenden Kosten.

Es wurden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-21 aufgeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Xenpozyme® 5 St. (PZN: 17890831)

Der vom Hersteller festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 16.875,00 € für eine Packung mit 5 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 20.694,11 €. Ein Großhandelszuschlag fällt nicht an. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag 1,77 €, Herstellerabschlag 1.181,25 €) ergibt sich für die GKV ein Arzneimittelpreis von 19.511,09 € für eine Packung *Xenpozyme®* à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-22: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen[4]	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)***		
		19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 8,84 Packungen Zweites Behandlungsjahr: 10,44 Packungen	172.478,04 € 203.695,78 €
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder 5 bis < 6 Jahre (20,8 kg)		
		19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 16,68 Packungen Zweites Behandlungsjahr: 20,88 Packungen	325.444,98 € 407.391,56 €
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kinder 6 < 7 Jahre (23,6 kg)***		
		19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 16,68 Packungen Zweites Behandlungsjahr: 20,88 Packungen	325.444,98 € 407.391,56 €
		Obere Dosisspanne: Kinder 11 < 12 Jahre (42,1 kg)		
		19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 28,54 Packungen Zweites Behandlungsjahr: 36,54 Packungen	556.846,51 € 712.935,23 €
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Jugendliche 12 < 13 Jahre (47,1 kg)***		
		19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 32,16 Packungen Zweites Behandlungsjahr: 41,76 Packungen	627.476,65 € 814.783,12 €
		Obere Dosisspanne: Jugendliche 17 < 18 Jahre (67 kg)		
		19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 44,42 Packungen Zweites Behandlungsjahr: 57,42 Packungen	866.682,62 € 1.120.326,79 €
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Durchschnittsgewicht: 77 kg***		
		19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 50,44 Packungen Zweites Behandlungsjahr: 62,64 Packungen	984.139,38 € 1.222.174,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-

[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.
[2] Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt)
[3] Rabatt nach § 130a SGB V (Herstellerrabatt)
[4] 1 Packung enthält 5 Durchstechflaschen

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-22 wurden die in Tabelle 3-11 dargestellten Packungen pro Jahr mit den in Tabelle 3-21 dargestellten Kosten pro Packung multipliziert.

Angabe zu den Kosten der 4 mg Durchstechflasche

Zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung befindet sich die 4 mg Durchstechflasche noch nicht auf dem Markt. Die zukünftigen Kosten der 4 mg Durchstechflasche sind in Tabelle 3-23 dargestellt. Insbesondere bei Kindern und Jugendliche ergeben sich nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche niedrigere Jahrestherapiekosten (siehe Tabelle 3-24). 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.

Tabelle 3-23 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Xenpozyme® 1 St | 4 mg AVP: 837,77 €	788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend[1]	-	-

[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.
[2] Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt)
[3] Rabatt nach § 130a SGB V (Herstellerrabatt)
PZN = Pharmazentralnummer
AVP = Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis

Tabelle 3-24 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Produkt**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**	**Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen[4,5]**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)***		
		20 mg DF: 19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]] 4 mg DF: 788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 32,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 3,6 Packungen (à 5 DF à 20 mg) Zweites Behandlungsjahr: 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 5,22 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	96.074,31 € 122.614,93 €
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder 5 bis < 6 Jahre (20,8 kg)		
		20 mg DF: 19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]] 4 mg DF: 788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 34,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 11,46 Packungen (à 5 DF à 20 mg) Zweites Behandlungsjahr: 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 15,7 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	250.890,10 € 326.672,04 €
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kinder 6 < 7 Jahre (23,6 kg)***		
		20 mg DF: 19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]] 4 mg DF: 788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 71,3 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 11,46 Packungen (à 5 DF à 20 mg) Zweites Behandlungsjahr: 78,3 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 15,7 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	280.231,60 € 367.844,79 €
		Obere Dosisspanne: Kinder 11 < 12 Jahre (42,1 kg)		
		20 mg DF: 19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]] 4 mg DF: 788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 54,2 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 23,32 Packungen (à 5 DF à 20 mg) Zweites Behandlungsjahr: 52,2 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 31,32 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	498.555,97 € 653.344,07 €

	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Jugendliche 12 < 13 Jahre (47,1 kg)***		
		20 mg DF: 19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 41,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 26,94 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	558.978,78 €
		4 mg DF: 788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]	Zweites Behandlungsjahr: 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 36,54 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	734.786,25 €
		Obere Dosisspanne: Jugendliche 17 < 18 Jahre (67 kg)		
		20 mg DF: 19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 31,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 39,2 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	790.721,57 €
		4 mg DF: 788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]	Zweites Behandlungsjahr: 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 52,2 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	1.040.871,92 €
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Durchschnittsgewicht: 77 kg***		
		20 mg DF: 19.511,09 € [1,77 €[2]; 1.181,25 €[3]]	Erstes Behandlungsjahr: 69,3 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 45,4 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	942.426,07 €
		4 mg DF: 788,75 € [1,77 €[2]; 47,25 €[3]]	Zweites Behandlungsjahr: 78,3 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 57,4 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	1.184.073,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-

[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

[2] Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt)

[3] Rabatt nach § 130a SGB V (Herstellerrabatt)

[4] 1 Packung enthält 5 Durchstechflaschen mit je 20 mg Olipudase alfa

[5] 1 Packung enthält 1 Durchstechflasche mit je 4 mg Olipudase alfa

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	1	26,1
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	1	26,1
		Gespräch, Beratung und/oder Erörterung (GOP: 04231)	1	26,1
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	1	26,1
		Beobachtung und	1	26,1

		Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa		
		Gespräch, Beratung und/oder Erörterung (GOP: 04231)	1	26,1
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	1	26,1
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	1	26,1
		Gespräch, Beratung und/oder Erörterung (GOP: 04231)	1	26,1
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	1	26,1
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	1	26,1
		Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist (GOP: 03230)	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-
[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind bei der Aufstellung zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher

Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Ein unerwünschtes Ereignis bei der Behandlung mit Olipudase alfa sind erhöhte Transaminasewerte. Entsprechend der Fachinformation sollen einen Monat vor Behandlungsbeginn sowie während der Dosissteigerung 72 Stunden vor der nächsten Dosis die Transaminasewerte bestimmt werden. Aus Sicht des Herstellers handelt es sich bei der Bestimmung der Transaminasewerte zwar um eine zwingend erforderliche, zusätzliche GKV-Leistung, die jedoch nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgeht. Daher wird diese Leistung nicht als zwingend erforderliche GKV-Leistung dargestellt.

Die tatsächlich anfallenden, zusätzlichen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von *Xenpozyme®* [1]. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt ergeben sich insgesamt 26,1 Behandlungstage pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation wird bei jeder Behandlung eine Infusionstherapie, die in der Erhaltungsphase bis zu 220 Minuten betragen kann, durchgeführt. Darüber hinaus ist der behandelnde Arzt entsprechend der Fachinformation angehalten, auf unerwünschte Ereignisse wie infusionsbedingten Reaktionen (Anzeichen sind z. B. Kopfschmerzen, Urtikaria, Pyrexie, Übelkeit und Erbrechen) sowie auf Symptome für Überempfindlichkeit bei und nach der Gabe von Olipudase alfa zu achten. Weiterhin erfordert die Behandlung mit Olipudase alfa einen erhöhten Koordinierungsaufwand zwischen Fachzentrum, Hausarzt, versorgender Apotheke und Patienten, da im Vorfeld der jeweils nächsten Infusion Transaminasewerte bestimmt und auf Basis des aktuellen Körpergewichtes und des Ansprechens des Patienten auf die Therapie mit Olipudase alfa, die nächste Dosis berechnet werden muss. Da es sich zudem um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichen Therapiebedarf handelt, bei der während der Behandlung regelmäßig das Befinden des Patienten, Laborwerte, die Verträglichkeit und bei Kindern während der ersten 9 Zyklen und bei Erwachsenen während der ersten 8 Zyklen die Dosissteigerung besprochen werden muss, erfordert die Behandlung mit Olipudase alfa zudem bei jeder Gabe ein ausführliches Arztgespräch (GOP 04231/03230 = 14,42 €) [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
GOP 04231: Gespräch, Beratung und/oder Erörterung/ GOP 03230: Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist	14,42 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-26 dargestellten zusätzlich, notwendigen GKV-Leistungen intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa sowie Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa sind aktuell nicht im EBM-Katalog abgebildet und können daher nicht quantifiziert werden [4] (siehe Kapitel 3.5). Der zusätzliche Aufwand für das Arztgespräch kann im Falle eines pädiatrischen ASMD-Patienten über die Gebührenordnungsposition 04231 und im Falle eines erwachsenen ASMD-Patienten über die Gebührenordnungsposition 03230 abgerechnet werden. Die Kosten pro Einheit betragen für die genannten Gebührenordnungspositionen 14,42 €. Bei 26,1 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergeben sich somit Kosten in Höhe von 376,36 €.

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von	Nicht quantifizierbar

		Olipudase alfa	
		Gespräch, Beratung und/oder Erörterung (GOP: 04231)	376,36 €
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
		Gespräch, Beratung und/oder Erörterung (GOP: 04231)	376,36 €
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
		Gespräch, Beratung und/oder Erörterung (GOP: 04231)	376,36 €
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	Nicht quantifizierbar
		Problemorientiertes ärztliches Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist (GOP 03230)	376,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend[1]	-	-	-
[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa (*Xenpozyme®*)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)***			
		Erstes Behandlungsjahr: 172.478,04 € Zweites Behandlungsjahr: 203.695,78 €	Nicht quantifizier-bar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 172.478,04 € Zweites Behandlungsjahr: 203.695,78 €
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder 5 bis < 6 Jahre (20,8 kg)			
		Erstes Behandlungsjahr: 325.444,98 € Zweites Behandlungsjahr: 407.391,56 €	Nicht quantifizier-bar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 325.444,98 € Zweites Behandlungsjahr: 407.391,56 €
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kinder 6 < 7 Jahre (23,6 kg)***			
		Erstes Behandlungsjahr: 325.444,98 € Zweites Behandlungsjahr: 407.391,56 €	Nicht quantifizier-bar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 325.444,98 € Zweites Behandlungsjahr: 407.391,56 €
		Obere Dosisspanne: Kinder 11 < 12 Jahre (42,1 kg)			
		Erstes Behandlungsjahr: 556.846,51 € Zweites Behandlungsjahr: 712.935,23 €	Nicht quantifizier-bar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 556.846,51 € Zweites Behandlungsjahr: 712.935,23 €
		Untere Dosisspanne: Jugendliche 12 < 13 Jahre (47,1 kg)			

	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Erstes Behandlungsjahr: 627.476,65 € Zweites Behandlungsjahr: 814.783,12 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 627.476,65 € Zweites Behandlungsjahr: 814.783,12 €
		Obere Dosisspanne: Jugendliche 17 < 18 Jahre (67 kg)			
		Erstes Behandlungsjahr: 866.682,62 € Zweites Behandlungsjahr: 1.120.326,79 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 866.682,62 € Zweites Behandlungsjahr: 1.120.326,79 €
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Durchschnittsgewicht: 77 kg***			
		Erstes Behandlungsjahr: 984.139,38 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 983.139,38 €
		Zweites Behandlungsjahr: 1.222.174,68 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Zweites Behandlungsjahr: 1.222.174,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-	-
[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.					

Die in Tabelle 3-28 dargestellten Jahrestherapiekosten wurden entsprechend des Vorgehens des G-BA in Bezug auf Wirkstoffe mit patientenindividueller Dosierung auf der Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichtes berechnet. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem Mikrozensus 2017 entnommen [3]. Bei diesen Gewichtsangaben handelt es sich um eine indikationsunabhängige repräsentative Erhebung des durchschnittlichen Körpergewichtes der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland.

Um zu prüfen, ob die in Kapitel 3.3.2 dargestellte und auf Basis der Gewichtsangaben des Mikrozensus berechnete obere und untere Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs plausibel ist, wurde sofern vorliegend das durchschnittliche Gewicht der Kleinkinder (0 bis < 6 Jahre), der Kinder (6 bis < 12 Jahre), der Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) realen Gewichtsangeben von ASMD-Patienten gegenübergestellt. Die realen Gewichtsangaben von ASMD-Patienten wurden den Daten aus dem Epidemiologie-Bericht aus dem deutschen Versorgungskontext (vgl. Abschnitt 3.2.3), einer Natural History Study und den Zulassungsstudien (ASCEND und ASCEND-Peds) entnommen (s. Tabelle 3-29). Zusätzlich erfolgte eine Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauches und der Jahrestherapiekosten auf

Basis der Gewichtsangaben des Mikrozensus, des Epidemiologie-Berichtes, der Natural History Study und der Zulassungsstudie ASCEND und ASCEND-Peds.

Tabelle 3-29: Gegenüberstellung der Gewichtsangaben je Altersgruppe aus Mikrozensus und ASMD-Studien

	Kleinkinder Geburt – < 6 Jahre	**Kinder 6 – < 12 Jahre**	**Jugendliche 12 – < 18 Jahre**	**Erwachsene**
Mikrozensus[3]	14,8 kg	32,28 kg	58,42 kg	77 kg
Epidemiologie-Bericht [5]	n. z.	26 kg	48,7 kg	70,8 kg
Natural History Study [6-8]	n. z.	31,1 kg	40,4 kg	66,8 kg
ASCEND & ASCEND-Peds[1] [2, 9]	14,33 kg	22,76 kg	40,6 kg	64,52 kg
[1] An der ASCEND-Peds-Studie nahmen keine Kinder < 1 Jahr teil.				

Grundsätzliche Betrachtung der Gewichtsangaben des Epidemiologie-Berichtes

Auf Basis des Epidemiologie-Berichtes liegen durchschnittliche Gewichtsangaben für die Gruppe der Kinder (6 bis < 12 Jahre), der Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) sowie der Erwachsenen vor. Bei der Gegenüberstellung der vorliegenden Gewichtsangaben aus dem Epidemiologie-Bericht und dem Mikrozensus fällt auf, dass das durchschnittliche Gewicht in allen Gruppen niedriger als der deutsche Bundesdurchschnitt ist. So liegt das durchschnittliche Gewicht der Kinder bei 26 kg, während laut Mikrozensus das durchschnittliche Gewicht für diese Altersgruppe 32,28 kg beträgt. Bei den Jugendlichen liegt das durchschnittliche Gewicht bei 48,7 kg während im Bundesdurchschnitt die Jugendlichen gleichen Alters ein Gewicht von 58,42 kg aufweisen. Der durchschnittliche Erwachsene in Deutschland wiegt laut Mikrozensus 77 kg, die erwachsenen ASMD-Patienten im Epidemiologie-Bericht liegen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 70,8 kg deutlich darunter. Auf Basis des Epidemiologie-Berichtes ist somit davon auszugehen, dass die Berücksichtigung der durchschnittlichen Gewichtsangaben des Mikrozensus zu einer deutlichen Überschätzung des tatsächlich anfallenden Jahresdurchschnittsverbrauches und der Jahrestherapiekosten führt.

Grundsätzliche Betrachtung der Gewichtsangaben der Natural History Study

In einer Natural History Study mit pädiatrischen und erwachsenen ASMD-Typ-B-Patienten wurde ebenfalls das Gewicht der Patienten erhoben [6-8]. Auch hier liegen Gewichtsdaten für die Gruppe der Kinder (6 bis < 12 Jahre), der Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) sowie der Erwachsenen vor. Bei der Gegenüberstellung der vorliegenden Gewichtsangaben aus der Natural History Study und dem Mikrozensus fällt ebenfalls auf, dass das durchschnittliche Gewicht in allen Gruppen niedriger als der deutsche Bundesdurchschnitt ist. So liegt das durchschnittliche Gewicht der Kinder bei 31,1 kg, während laut Mikrozensus das durchschnittliche Gewicht für diese Altersgruppe 32,28 kg beträgt. Bei den Jugendlichen liegt

das durchschnittliche Gewicht bei 40,4 kg während im Bundesdurchschnitt die Jugendlichen gleichen Alters ein Gewicht von 58,42 kg aufweisen. Der durchschnittliche Erwachsene in Deutschland wiegt laut Mikrozensus 77 kg, die erwachsenen ASMD-Patienten aus der Natural History Study liegen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 66,8 kg deutlich darunter. Auf Basis der Natural History Study ist somit ebenfalls davon auszugehen, dass die Berücksichtigung der durchschnittlichen Gewichtsangaben des Mikrozensus zu einer Überschätzung des tatsächlich anfallenden Jahresdurchschnittsverbrauches und der Jahrestherapiekosten führt.

Grundsätzliche Betrachtung der Gewichtsangaben der Zulassungsstudien

Auf Basis der Zulassungsstudie ASCEND und ASCEND-Peds liegen Gewichtsangaben für alle betrachteten Patientengruppen vor (Kleinkinder 0 bis < 6 Jahre, Kinder 6 bis < 12 Jahre, Jugendlichen 12 bis < 18 Jahre, Erwachsenen). Bei der Gegenüberstellung der vorliegenden Gewichtsangaben aus den Zulassungsstudien ADCEND und ASCEND-Peds und dem Mikrozensus fällt ebenfalls auf, dass das durchschnittliche Gewicht in allen Gruppen niedriger als der deutsche Bundesdurchschnitt ist. Bei den Kleinkindern liegt das durchschnittliche Gewicht aus der Zulassungsstudie mit 14,33 kg nur leicht unter dem Bundesdurchschnitt von 14,8 kg. In der Gruppe der Kinder liegt das durchschnittliche Gewicht aus der Zulassungsstudie bei 22,76 kg, während laut Mikrozensus das durchschnittliche Gewicht für diese Altersgruppe 32,28 kg beträgt. Bei den Jugendlichen liegt das durchschnittliche Gewicht bei 40,6 kg während im Bundesdurchschnitt die Jugendlichen gleichen Alters ein Gewicht von 58,42 kg aufweisen. Der durchschnittliche Erwachsene in Deutschland wiegt laut Mikrozensus 77 kg, die erwachsenen ASMD-Patienten aus der Zulassungsstudie liegen auch hier mit einem durchschnittlichen Gewicht von 64,52 kg deutlich darunter. Auf Basis der Zulassungsstudie ist somit ebenfalls davon auszugehen, dass die Berücksichtigung der durchschnittlichen Gewichtsangaben des Mikrozensus zu einer Überschätzung des tatsächlich anfallenden Jahresdurchschnittsverbrauches und der Jahrestherapiekosten führt.

Alternative Berechnung der Jahrestherapiekosten der Kleinkinder (0 bis < 6 Jahre)

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kleinkindern (0 bis < 6 Jahre) im ersten Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND)
Durchschnittliches Gewicht	14,8 kg	n. z.	n. z.	14,33 kg
Jahresdurchschnitts-verbrauch	876,604 mg 63,3 DF 12,66 Packungen	n. z. n. z. n. z.	n. z. n. z. n. z.	848,766 mg 63,3 DF 12,66 Packungen
Jahrestherapiekosten	247.010,40 €	n. z.	n. z.	247.010,40 €
DF = Durchstechflasche 1 Packung = 5 DF				

Für die Gruppe der Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre beträgt laut Mikrozensus das durchschnittliche Gewicht 14,8 kg. Weitere Gewichtsdaten für diese Gruppe liegen nur aus der Zulassungsstudie ASCEND-Peds vor, in der das durchschnittliche Gewicht 14,33 kg betrug. Zwar unterscheidet sich das durchschnittliche Gewicht in der Zulassungsstudie um 0,47 kg, dennoch ergibt sich daraus kein Unterschied im Jahresdurchschnittsverbrauch und in den Jahrestherapiekosten.

Alternative Berechnung der Jahrestherapiekosten der Kinder (6 bis < 12 Jahre)

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kindern (6 bis < 12 Jahre) im ersten Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND-PEDS)
Durchschnittliches Gewicht	32,28 kg	26 kg	31,1 kg	22,76 kg
Jahresdurchschnitts-verbrauch	1.911,944 mg 102,5 DF 20,5 Packungen	1.539,98 mg 83,4 DF 16,68 Packungen	1.842,053 mg 102,5 DF 20,5 Packungen	1.348,075 mg 83,4 DF 16,68 Packungen
Jahrestherapiekosten	399.977,35 €	325.444,98 €	399.977,35 €	325.444,98 €
DF = Durchstechflasche 1 Packung = 5 DF				

Im Epidemiologie-Bericht beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Kinder von 6 bis < 12 Jahre 26 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 26 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.539,98 mg. Dies entspricht 83,4 Durchstechflaschen pro Jahr und 16,68 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 19,1 Durchstechflaschen weniger pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 399.977,35 € auf 325.444,98 €.

In der Natural History Study beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Kinder von 6 bis < 12 Jahre 31,1 kg. Zwar unterscheidet sich das durchschnittliche Gewicht in der Natural History Study um 1,18 kg, dennoch ergibt sich daraus kein Unterschied im Jahresdurchschnittsverbrauch und in den Jahrestherapiekosten.

In der Zulassungsstudie ASCEND-Peds beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Kinder von 6 bis < 12 Jahre 22,76 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 22,76 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.348,075 mg. Dies entspricht 83,4 Durchstechflaschen pro Jahr und 16,68 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 19,1 Durchstechflaschen weniger

pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 399.977,35 € auf 325.444,98 €.

Alternative Berechnung der Jahrestherapiekosten der Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre)

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) im ersten Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND)
Durchschnittliches Gewicht	58,42 kg	48,7 kg	40,4 kg	40,6 kg
Jahresdurchschnitts-verbrauch	3.460,217 mg 179,9 DF 35,98 Packungen	2.884,501 mg 160,8 DF 32,16 Packungen	2.392,892 mg 142,7 DF 28,54 Packungen	2.404,738 mg 142,7 DF 28,54 Packungen
Jahrestherapiekosten	702.009,02 €	627.476,65 €	556.846,51 €	556.846,51 €
DF = Durchstechflasche 1 Packung = 5 DF				

Im Epidemiologie-Bericht beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahre 48,7 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 48,7 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.884,501 mg. Dies entspricht 160,8 Durchstechflaschen pro Jahr und 32,16 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 19,1 Durchstechflaschen weniger pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 702.009,02 € auf 627.476,65 €.

In der Natural History Study beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahre 40,4 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 40,4 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.392,892 mg. Dies entspricht 142,7 Durchstechflaschen pro Jahr und 28,54 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 37,2 Durchstechflaschen weniger pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 702.009,02 € auf 556.846,51 €.

In der Zulassungsstudie ASCEND-Peds beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahre 40,6 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 40,6 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.404,738 mg. Dies entspricht 142,7 Durchstechflaschen pro Jahr und 28,54 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 37,2 Durchstechflaschen weniger

pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 702.009,02 € auf 556.846,51 €.

Alternative Berechnung der Jahrestherapiekosten von Erwachsenen

Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Erwachsenen im ersten Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND)
Durchschnittliches Gewicht	77 kg	70,8 kg	66,8 kg	64,52 kg
Jahresdurchschnitts-verbrauch	4.789,4 mg 252,2 DF 50,44 Packungen	4.403,76 mg 233,1 DF 46,62 Packungen	4.154,96 mg 232,1 DF 46,42 Packungen	4.013,144 mg 209 DF 41,8 Packungen
Jahrestherapiekosten	984.139,38 €	909.607,02 €	905.704,80 €	815.563,56 €
DF = Durchstechflasche 1 Packung = 5 DF				

Im Epidemiologie-Bericht beträgt das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen ASMD-Patienten 70,8 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 70,8 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.403,76 mg. Dies entspricht 233,1 Durchstechflaschen pro Jahr und 46,62 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 19,1 Durchstechflaschen weniger pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 984.139,38 € auf 909.607,02 €.

In der Natural History Study beträgt das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen ASMD-Patienten 66,8 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 66,8 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.154,96 mg. Dies entspricht 232,1 Durchstechflasche pro Jahr und 46,42 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 20,1 Durchstechflaschen weniger pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 984.139,38 € auf 905.704,80 €.

In der Zulassungsstudie ASCEND beträgt das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen ASMD-Patienten 64,52 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 64,52 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.013,144 mg. Dies entspricht 209 Durchstechflaschen pro Jahr und 41,8 Packungen à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich 43,2 Durchstechflaschen weniger pro Jahr. Die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten belaufen sich statt auf 984.139,38 € auf 815.563,56 €.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die eingeschlossenen Patienten in den Zulassungsstudien den durchschnittlichen ASMD-Patienten am besten abbilden, da es sich bei diesen Patienten um behandlungsbedürftige ASMD-Patienten handelt. Legt man die durchschnittlichen Gewichtsangaben der ASMD-Patienten in den Zulassungsstudien zugrunde, ergeben sich 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), die obere Grenze basiert auf dem Durchschnittsgewicht erwachsener ASMD-Patienten (≥ 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.

In den Epidemiologie-Bericht und in die Natural History Study gingen auch die Daten von ASMD-Patienten mit milderen Verläufen ein. Da diese Patienten wenig oder kaum unter ihrer Erkrankung leiden, gelten sie gegebenenfalls nicht als gleichermaßen behandlungsbedürftig wie schwerer betroffene Patienten. Es ist möglich, dass Patienten mit milderem Verlauf keine Notwendigkeit für die Behandlung mit Olipudase alfa sehen [5]. Dennoch geht auch aus diesen beiden Quellen hervor, dass das Gewicht von ASMD-Patienten deutlich unter dem Durchschnittsgewicht der deutschen Bevölkerung liegt.

Jahrestherapiekosten nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Im Folgenden werden die Jahrestherapiekosten dargestellt, die sich nach Einführung der niedrigeren Wirkstärke von 4 mg / Durchstechflasche ergeben. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich deutlich niedrigere Jahrestherapiekosten nach Einführung der 4-mg-Durchstechflasche. 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.

Tabelle 3-34 Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) nach Einführung der 4 mg Durchstechflasche

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa		***Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)***			

(Xenpozyme®)	Kleinkinder von 0 bis < 6 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Erstes Behandlungsjahr: 96.074,31 € Zweites Behandlungsjahr: 122.614,93 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 96.074,31 € Zweites Behandlungsjahr: 122.614,93 €
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder 5 bis < 6 Jahre (20,8 kg)			
		Erstes Behandlungsjahr: 250.890,10 € Zweites Behandlungsjahr: 326.672,04 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 250.890,10 € Zweites Behandlungsjahr: 326.672,04 €
	Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Kinder 6 < 7 Jahre (23,6 kg)***			
		Erstes Behandlungsjahr: 280.231,60 € Zweites Behandlungsjahr: 367.844,79 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 280.231,60 € Zweites Behandlungsjahr: 367.844,79 €
		Obere Dosisspanne: Kinder 11 < 12 Jahre (42,1 kg)			
		Erstes Behandlungsjahr: 498.555,97 € Zweites Behandlungsjahr: 653.344,07 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 498.555,97 € Zweites Behandlungsjahr: 653.344,07 €
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit ASMD Typ A/B oder Typ B	***Untere Dosisspanne: Jugendliche 12 < 13 Jahre (47,1 kg)***			
		Erstes Behandlungsjahr: 558.978,78 € Zweites Behandlungsjahr: 734.786,25 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 558.978,78 € Zweites Behandlungsjahr: 734.786,25 €
		Obere Dosisspanne: Jugendliche 17 < 18 Jahre (67 kg)			
		Erstes Behandlungsjahr: 790.721,57 € Zweites Behandlungsjahr: 1.040.871,92 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 790.721,57 € Zweites Behandlungsjahr: 1.040.871,92 €
		Durchschnittsgewicht: 77 kg			

	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Erstes Behandlungsjahr: 942.426,07 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Erstes Behandlungsjahr: 942.426,07 €
		Zweites Behandlungsjahr: 1.184.073,22 €	Nicht quantifizierbar	Nicht zutreffend	Zweites Behandlungsjahr: 1.184.073,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend[1]	-	-	-	-	-
[1] Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.					

Werden die reduzierten Jahrestherapiekosten basierend auf den unterdurchschnittlichen Körpergewichten der behandlungsbedürftigen ASMD-Patienten und die Einsparungen durch die Einführung der 4-mg-Durchstechflasche zusammen betrachtet, ist von zukünftigen Jahrestherapiekosten auszugehen, die abermals niedriger ausfallen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich. Einige Aspekte, welche einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben können, werden im Folgenden diskutiert.

Kontraindikationen

Die Anwendung von *Xenpozyme®* ist kontraindiziert bei Patienten mit lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) gegen Olipudase alfa oder gegen einen der in der Fachinformation gelisteten Hilfsstoffe, wenn eine patientenindividuelle Desensibilisierung nicht erfolgreich war [1].

Es liegen keine Daten für die Anwendung von *Xenpozyme*® während der Schwangerschaft vor. Daher sollten vor einer Anwendung die möglichen Vorteile für die Mutter gegenüber den möglichen Risiken für Mutter und Fötus abgewogen werden [1].

Therapiebedarf und Patientenpräferenz

Olipudase alfa ist ausschließlich für die Behandlung von ASMD-Patienten zugelassen, bei denen bereits Krankheitsmanifestationen bzw. Symptome aufgetreten sind und die somit als therapiebedürftig gelten. Der Verlauf von ASMD Typ A/B und Typ B kann im Gegensatz zum sehr einheitlichen Krankheitsverlauf von Typ A patientenindividuell variieren [10]. Dennoch hat sich gezeigt, dass bei Einsetzen der Symptome in der Kindheit oftmals ein schwerer Krankheitsverlauf vorliegt [11, 12]. Patienten bei denen die Symptome erst im späten Jungendalter oder im Erwachsenalter einsetzen sind dagegen häufig weniger schwer betroffen [12-14]. Dementsprechend ist zu erwarten, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen an der therapiebedürftigen Patientenpopulation größer ist als der Anteil der Erwachsenen.

Die Therapieinitiierung mit Olipudase alfa ist aufgrund der komplexen Dosissteigerungsphase nur an einem spezialisierten Fachzentrum möglich. Die 14- bis 16-wöchige Dosissteigerung bedeutet für Patienten, welche weit von einem Fachzentrum entfernt leben, einen hohen logistischen Aufwand. Dieser Aufwand kann dazu führen, dass Patienten die Behandlung gar nicht erst beginnen.

Ein weiterer Faktor, welcher sich auf die Patientenpräferenz auswirken könnte, ist die Langfristigkeit der Therapie. Eine Enzymersatztherapie bedeutet - trotz der klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik (z. B. Hepatosplenomegalie, DL_{CO} etc.) und dem Stoppen der Progression - keine Heilung, sondern sie muss ein Leben lang fortgesetzt werden, um ihre Wirkung aufrecht zu erhalten. Möglicherweise ist nicht jeder Patient dazu bereit, sich über Jahre hinweg alle zwei Wochen einer bis zu 6-stündige Infusion zu unterziehen. Dies könnte insbesondere bei Patienten mit einem milderen Krankheitsverlauf der Fall sein. Diese Patienten bevorzugen möglicherweise die symptomatische Behandlung gegenüber der Behandlung mit Olipudase alfa. Aus dem deutschen Versorgungskontext ist bekannt, dass sich mindestens 13 % der derzeit in Deutschland lebenden ASMD-Patienten mit mildem Krankheitsverlauf nicht durch ihre Erkrankung beeinträchtigt fühlen [5]. Da es sich bei diesen Patienten um Erwachsene mit ASMD Typ B handelt [5], wird die Erwartung gestützt, dass die therapiebedürftigen Patienten in Deutschland, die eine Behandlung mit Olipudase alfa beginnen, hauptsächlich Kinder und Jugendliche sein werden.

Ambulanter/stationärer Sektor

Da sowohl die Therapieinitiierung als auch die Erhaltungstherapie mit Olipudase alfa im ambulanten Sektor stattfinden, ist eine Unterscheidung zwischen der ambulanten und der stationären Behandlung nicht notwendig.

Fazit zu den Versorgungsanteilen

Wie unter Abschnitt 3.2.3 dargestellt, ist die Schätzung der Prävalenz der ASMD aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit Unsicherheit behaftet. Belastbare Angaben zu den erwarteten Anteilen erweisen sich daher als schwierig.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit können aus den oben genannten Gründen keine validen Angaben gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu Dosierung wurde der Fachinformation von *Xenpozyme*® [1] entnommen. Die Behandlungsdauer und der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 01.10.2022 (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Informationsbeschaffung für Abschnitt „3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen“

Die Informationen zur Beschreibung der Kontraindikationen stammen aus der Fachinformation von *Xenpozyme®* [1]. Die Beschreibung des Therapiebedarfs und der Patientenpräferenz basiert auf ausgewählten adäquaten wissenschaftliche Publikationen [10-14] sowie auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext [5].

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Xenpozyme® (Olipudase alfa); Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020): A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency (ASCEND-Peds).
3. Statistisches Bundesamt [Destatis] (2017): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=47167126&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.
5. Mengel E (2022): Charakterisierung der ASMD-Patientenpopulation in Deutschland. SphinCS Lyso gemeinnützige UG (Haftungsbeschränkt). [Data on file].
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015): A prospective, cross-sectional survey study to collect natural history data in patients with Niemann-Pick B disease.
7. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT, et al. (2021): Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. Orphanet J Rare Dis; 16(1):1-14.
8. 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.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2021): A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASCEND).
10. 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.

11. 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.
12. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. (2017): Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med; 19(9):967-74.
13. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP (2013): Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease. Genetics in Medicine; 15(8):618-23.
14. Schuchman EH, Desnick RJ (2017): Types A and B Niemann-Pick disease. Molecular genetics and metabolism; 120(1-2):27-33.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die hier aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Olipudase alfa stammen aus der Fachinformation mit Stand 06.2022 [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit *Xenpozyme®* sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von *Xenpozyme®* 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.

Dosierung

Der rasche Abbau von angereichertem Sphingomyelin (SM) durch Olipudase alfa führt zur Bildung von proinflammatorischen Abbauprodukten, die infusionsbedingte Reaktionen und/oder vorübergehend erhöhte Leberwerte verursachen können. Ein Therapieregime mit Dosissteigerung kann die meisten dieser Nebenwirkungen minimieren (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die *Xenpozyme*®-Dosis hängt bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) ≤ 30 vom tatsächlichen Körpergewicht und bei Patienten mit einem BMI > 30 vom optimalen Körpergewicht ab (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI > 30 in der Fachinformation).

Erwachsene

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von *Xenpozyme*® 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 3-35 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 3-35 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*
Achte Dosis (Woche 14)	3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 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*® beträgt 3 mg/kg* alle 2 Wochen.

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 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*® bei Kindern und Jugendlichen beträgt 0,03 mg/kg*, daran anschließend sollte die Dosis gemäß dem in Tabelle 3-36 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 3-36: 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 ≤ 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*® beträgt 3 mg/kg* alle 2 Wochen.

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

Patienten mit BMI > 30

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

Körpergewicht (kg) für die Dosisberechnung = 30 × (tatsächliche Körpergröße in m)^2

Beispiel:
Für einen Patienten mit:
einem BMI von 38,
einem Körpergewicht von 110 kg,
einer Größe von 1,70 m.
Zur Berechnung der zu verabreichenden Dosis wird ein Körpergewicht von 30 × 1,702 = 86,7 kg verwendet.

Versäumte Dosis

Eine Dosis wird als versäumt betrachtet, wenn sie nicht innerhalb von 3 Tagen nach dem vorgesehenen Datum verabreicht wird. Wenn eine Dosis von *Xenpozyme*® versäumt wird, sollte

die nächste Dosis wie unten beschrieben so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die Gaben alle 2 Wochen ab dem Datum der letzten Verabreichung erfolgen.

Während der Dosissteigerungsphase

- Wenn eine Infusion versäumt wurde: Die letzte vertragene Dosis sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß Schema für Erwachsene (Tabelle 3-35) oder Kinder und Jugendliche (Tabelle 3-36) wieder aufgenommen wird.

- Wenn 2 Infusionen in Folge versäumt wurden: Es sollte eine Dosis unterhalb der letzten vertragenen Dosis verabreicht werden (Mindestdosis 0,3 mg/kg), bevor die Dosissteigerung gemäß Tabelle 1 oder Tabelle 2 wieder aufgenommen wird.

- Wenn 3 oder mehr Infusionen nacheinander versäumt wurden: Die Dosissteigerung sollte wieder mit 0,3 mg/kg beginnen und gemäß Tabelle 3-35 und Tabelle 3-36 fortgesetzt werden.

Wenn die verabreichte Dosis 0,3 oder 0,6 mg/kg beträgt, sollte diese Dosis bei der nächsten vorgesehenen Infusion nach einer versäumten Dosis gemäß Tabelle 3-35 und Tabelle 3-36 zweimal verabreicht werden.

Während der Erhaltungsphase

- Wenn eine Erhaltungsinfusion versäumt wurde: Es sollte die Erhaltungsdosis verabreicht und der Behandlungsplan entsprechend angepasst werden.

- Wenn 2 Erhaltungsinfusionen nacheinander versäumt wurden: Es sollte eine Dosis unterhalb der Erhaltungsdosis (d. h. 2 mg/kg) verabreicht werden. Danach sollte bei den anschließenden Infusionen die Erhaltungsdosis (3 mg/kg) alle 2 Wochen verabreicht werden.

- Wenn 3 oder mehr Erhaltungsinfusionen nacheinander versäumt wurden: Die Dosissteigerung sollte wieder mit 0,3 mg/kg gemäß Tabelle 3-35 und Tabelle 3-36 beginnen.

Überwachung und Dosisanpassungen

Überwachung der Transaminasewerte

Transaminasewerte (Alaninaminotransferase [ALT] und Aspartataminotransferase [AST]) sollten vor Einleitung der Therapie bestimmt und während jeder Dosissteigerungsphase überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN (*Upper Limit of Normal*, oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung) betragen, kann die *Xenpozyme*®-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Benötigt ein Patient eine Dosisanpassung oder ein Aussetzen der Behandlung, sollte die Wiederaufnahme der Behandlung bei Erwachsenen entsprechend dem in Tabelle 3-35 und bei Kindern und Jugendlichen entsprechend dem in

Tabelle 3-36 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung und den Empfehlungen im Falle versäumter Dosen (siehe Abschnitt zu versäumten Dosen in der Fachinformation) erfolgen.

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® 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 3-37 und Tabelle 3-38 aufgeführt:

Tabelle 3-37: 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

Tabelle 3-38: 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®* 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.

Heiminfusion während der Erhaltungsphase

Für Patienten, die mit der Erhaltungsdosis behandelt werden und ihre Infusionen gut vertragen, kann eine Heiminfusion unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in Erwägung gezogen werden. Die Entscheidung für einen Wechsel der Patienten auf eine Heiminfusion sollte nach Beurteilung und auf Empfehlung des verschreibenden Arztes erfolgen.

Bei der Verabreichung von *Xenpozyme®* muss eine geeignete medizinische Betreuung, einschließlich in Notfallmaßnahmen geschultes Personal, vorhanden sein. Bei anaphylaktischen oder anderen Akutreaktionen sind die Infusion von *Xenpozyme®* unverzüglich abzubrechen, geeignete medizinische Maßnahmen einzuleiten und ein Arzt zu konsultieren. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollten nachfolgende Infusionen

nur in einer Umgebung erfolgen, in der eine Ausrüstung für Wiederbelebungsmaßnahmen verfügbar ist. Bei der Heiminfusion sollten Dosis und Infusionsgeschwindigkeiten stets beibehalten und nicht ohne Anordnung durch den verschreibenden Arzt geändert werden. Bei versäumten Dosen oder verspäteter Infusion sollte der verschreibende Arzt kontaktiert werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Keine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Es ist nicht zu erwarten, dass *Xenpozyme*® die Blut-Hirn-Schranke überwindet oder zentralnervöse Manifestationen der Erkrankung beeinflusst.

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR; infusion-associated reactions)

In klinischen Studien traten bei ca. 58 % der mit *Xenpozyme*® behandelten Patienten IAR auf. Zu diesen IAR zählten Überempfindlichkeitsreaktionen und Akute-Phase-Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die häufigsten IAR waren Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis zu 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

Überempfindlichkeit/Anaphylaxie

Von Patienten, die mit *Xenpozyme*® behandelt wurden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien traten Überempfindlichkeitsreaktionen bei 7 (17,5 %) Erwachsenen und 9 (45 %) Kindern und Jugendlichen auf, darunter ein pädiatrischer Patient mit Anaphylaxie.

Behandlung

Die Patienten sollten während und für einen gemäß klinischer Beurteilung angemessenen Zeitraum nach der Infusion engmaschig überwacht werden. Die Patienten sind über die möglichen Symptome einer Überempfindlichkeit/Anaphylaxie aufzuklären und anzuweisen, bei Auftreten von Symptomen unverzüglich medizinische Hilfe aufzusuchen. Die Behandlung der IAR richtet sich nach dem Schweregrad der Anzeichen und Symptome und kann eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion von *Xenpozyme*®, Senkung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder eine geeignete medizinische Behandlung umfassen.

Bei schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie ist *Xenpozyme*® unverzüglich abzusetzen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Der Patient, bei dem es in der klinischen Studie zu Anaphylaxie kam, unterzog sich einer individuell angepassten Desensibilisierungstherapie, die es dem Patienten ermöglichte, die langfristige Behandlung mit *Xenpozyme*® in der empfohlenen Erhaltungsdosis wieder aufzunehmen. Der verschreibende Arzt muss die Risiken und den Nutzen der erneuten Gabe von *Xenpozyme*® nach einer Anaphylaxie oder schweren Überempfindlichkeitsreaktion abwägen. Wird eine erneute Verabreichung von *Xenpozyme*® nach einer Anaphylaxie in Erwägung gezogen, sollte sich der verschreibende Arzt hinsichtlich der erneuten Verabreichung mit dem lokalen Vertreter von Sanofi beraten. Bei solchen Patienten ist bei der erneuten Verabreichung von *Xenpozyme*® äußerste Vorsicht geboten und es muss eine geeignete Ausrüstung für Wiederbelebungsmaßnahmen verfügbar sein.

Bei leichten oder mittelschweren IAR kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion vorübergehend unterbrochen, die Dauer der einzelnen Schritte bei einer Einzelinfusion verlängert und/oder die Dosis von *Xenpozyme*® verringert werden. Wenn bei einem Patienten eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die erneute Dosissteigerung gemäß dem in Tabelle 1 für Erwachsene und in Tabelle 2 für Kinder und Jugendliche beschriebenen Schema erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten können zur Vermeidung oder Verringerung allergischer Reaktionen mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Glucocorticoiden vorbehandelt werden.

Immunogenität

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen wurden während der klinischen Studien behandlungsbedingte Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA; anti-drug antibody) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von sich entwickelnden ADA auftreten. Die Mehrheit der IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und mit klinischen Standardverfahren zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Olipudase alfa auftrat, kann ein Test auf IgE ADA in Erwägung gezogen werden.

Auch wenn in den klinischen Studien kein Verlust der Wirksamkeit berichtet wurde, kann ein Test auf IgG ADA in Erwägung gezogen werden für den Fall, dass das Ansprechen auf die Therapie nachlässt.

Vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte

In klinischen Studien wurden vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte (ALT oder AST) innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Infusion während der Dosissteigerungsphase von *Xenpozyme*® berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Infusion waren diese erhöhten Transaminasewerte im Allgemeinen auf die Werte vor der Infusion von *Xenpozyme*® zurückgegangen.

Die Transaminasewerte (ALT und AST) sollten einen Monat vor Einleitung der *Xenpozyme*®-Therapie bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Während der Dosissteigerung oder bei Wiederaufnahme der Behandlung nach versäumten Dosen sollten die Transaminasewerte innerhalb von 72 Stunden vor der nächsten vorgesehenen *Xenpozyme*®-Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte zu Beginn bzw. vor einer Infusion während der Dosissteigerung mehr als das 2-Fache der ULN (Upper Limit of Normal, oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung) betragen, sollten die Transaminasewerte zusätzlich innerhalb von 72 Stunden nach dem Ende der Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN betragen, kann die *Xenpozyme*®-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nach Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis kann die Untersuchung der Transaminasewerte im Rahmen der routinemäßigen klinischen Behandlung der ASMD erfolgen.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 3,02 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen oder Jugendlichen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g und ≤ 0,38 % der für ein Kind unter 16 Jahren maximal vertretbaren täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Olipudase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von *Xenpozyme*® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken, einschließlich derer für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olipudase alfa in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Olipudase alfa beim Tier in die Milch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber

getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit *Xenpozyme*® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zur berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Olipudase alfa auf die männliche und weibliche Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da in klinischen Studien von Hypotonie berichtet wurde, kann *Xenpozyme*® geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei mit *Xenpozyme*® behandelten Patienten berichtet und kamen in Form von Extrasystolen im Kontext einer anamnestisch bekannten Kardiomyopathie bei einem (2,5 %) erwachsenen Patienten und in Form von anaphylaktischer Reaktion, Urtikaria, Ausschlag, Überempfindlichkeit und erhöhtem Alaninamino-transferasewert bei jeweils einem (5 %) pädiatrischen Patienten vor. Die Inzidenz schwerwiegender IAR aufgrund von Überempfindlichkeit war bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Kopfschmerzen (31,7 %), Fieber (25 %), Urtikaria (21,7 %), Übelkeit (20 %), Erbrechen (16,7 %), Abdominalschmerzen (15 %), Myalgie (11,7 %), Pruritus (10 %) und Erhöhung des C-reaktiven Protein-Werts (10 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aus 4 klinischen Studien (eine Verträglichkeitsstudie mit erwachsenen Patienten, ASCEND, ASCEND-Peds und eine Verlängerungsstudie mit Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen) gepoolte Sicherheitsanalyse umfasste insgesamt 60 Patienten (40 Erwachsene sowie 20 Kinder und Jugendliche), die *Xenpozyme*® in einer Dosis von bis zu 3 mg/kg alle 2 Wochen erhielten.

Nebenwirkungen, die in der gepoolten Sicherheitsanalyse der klinischen Studien berichtet wurden, sind in Tabelle 3-39 nach Systemorganklasse angegeben, wobei folgende Häufigkeitskategorien verwendet wurden: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-39: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mit *Xenpozyme®* behandelten Patienten in der gepoolten Analyse der klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Sehr häufig	**Häufig**
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaxie und Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Okuläre Hyperämie, Augenbeschwerden, Augenjucken
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallung, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharynxödem, pharyngeale Schwellung, Engegefühl im Hals, Giemen, Kehlkopfirritation, Dyspnoe, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Abdominalschmerzen, Erbrechen	Diarrhö, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, gastrointestinale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Pruritus	Angioödem, fixes Exanthem, Ausschlag, papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, juckender Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, Knötchen, Makula, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Schmerz, Schüttelfrost, Schmerzen an der Katheterstelle, katheterstellenbedingte Reaktion, Pruritus an der Katheterstelle, Schwellung an der Katheterstelle, Ermüdung, Asthenie
Untersuchungen	C-reaktives Protein erhöht	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Aspartataminotransferase, Erhöhung des Serum-Ferritin Werts, C-reaktives Protein anormal, Erhöhung der Körpertemperatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR) einschließlich Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen

IAR wurden bei 55 % der Erwachsenen und bei 65 % der Kinder und Jugendlichen berichtet. Symptome einer IAR, die am häufigsten bei erwachsenen Patienten berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (22,5 %), Übelkeit (15 %), Urtikaria (12,5 %), Arthralgie (10 %), Myalgie (10 %), Fieber (10 %), Pruritus (7,5 %), Erbrechen (7,5 %) und Abdominalschmerzen (7,5 %). Symptome einer IAR, die am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurden, waren Fieber (40 %), Urtikaria (35 %), Erbrechen (30 %), Kopfschmerzen (20 %), Übelkeit (20 %) und Ausschlag (15 %). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie, traten in klinischen Studien bei 26,7 % der Patienten auf, darunter 17,5 % Erwachsene und 45 % Kinder und Jugendliche. Die am häufigsten berichteten Symptome einer IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit waren Urtikaria (20 %), Pruritus (6,7 %), Erythem (6,7 %) und Ausschlag (5 %).

Ein pädiatrischer Patient in den klinischen Studien erlitt eine schwere anaphylaktische Reaktion. Darüber hinaus kam es außerhalb eines klinischen Studienprogramms bei einem 16 Monate alten und mit *Xenpozyme*® behandelten Patienten mit ASMD Typ A zu 2 anaphylaktischen Reaktionen. Bei beiden Patienten wurden IgE-Antikörper gegen Olipudase alfa nachgewiesen.

Bei 2 Erwachsenen und 3 Kindern und Jugendlichen waren die Symptome der IAR mit Veränderungen der Laborwerte (z. B. C-reaktives Protein, Ferritin) verbunden, was auf eine Akute-Phase-Reaktion hinweist.

Erhöhte Transaminasewerte

In den klinischen Studien wurden bei manchen der mit *Xenpozyme*® behandelten Patienten während der Dosissteigerungsphase vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte (ALT oder AST) innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach einer Infusion berichtet. Diese erhöhten Werte gingen im Allgemeinen bis zur nächsten vorgesehenen Infusion auf die Transaminasewerte vor der vorherigen Infusion zurück.

Insgesamt gingen die mittleren ALT-Werte nach 52-wöchiger Behandlung mit *Xenpozyme*® um 45,9 % und die AST-Werte um 40,2 % im Vergleich zu den Ausgangswerten zurück. Bei erwachsenen Patienten wiesen alle 16 Patienten mit erhöhten ALT-Werten zu Studienbeginn und 10 von 12 Patienten mit erhöhten AST-Werten zu Studienbeginn Werte im Normbereich auf.

Immunogenität

Insgesamt bildeten 16 von 40 (40 %) erwachsene Patienten und 13 von 20 (65 %) Kindern und Jugendlichen, die mit *Xenpozyme*® behandelt wurden, während der Behandlung Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA). Die mediane Zeit zur Serokonversion nach der ersten Infusion von *Xenpozyme*® betrug bei Erwachsenen ungefähr 33 Wochen und bei Kindern und

Jugendlichen 10 Wochen. Die Mehrheit der ADA-positiven Patienten (11 von 16 Erwachsenen und 8 von 13 Kindern und Jugendlichen) zeigten ein geringfügiges ADA-Ansprechen (≤ 400) oder wurden wieder ADA-negativ. Vier der 16 erwachsenen ADA-positiven Patienten und 5 der 13 ADA-positiven Kinder und Jugendlichen hatten neutralisierende Antikörper, welche die Aktivität von Olipudase alfa hemmten. Sechs Patienten bildeten einmalig neutralisierende Antikörper und 3 Patienten zeigten ein unregelmäßiges Ansprechen. Ein pädiatrischer Patient zeigte ein durch die Behandlung verstärktes ADA-Ansprechen. Bei einem pädiatrischen Patienten kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion und der Bildung von IgE-ADA sowie IgG-ADA mit einem Spitzentiter von 1.600.

Es wurden keine Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von *Xenpozyme*® bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Patienten, die behandlungsbedingte ADA bildeten, traten bei einem größeren Anteil behandlungsbedingte IAR (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen) auf als bei Patienten ohne behandlungsbedingte ADA (75,9 % vs. 41,9 %).

Kinder und Jugendliche

Abgesehen von einer höheren Inzidenz von IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen war das Sicherheitsprofil von *Xenpozyme*® bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen ähnlich.

Langzeitanwendung

Insgesamt war das Muster der Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei der Langzeitanwendung beobachtet wurden, ähnlich dem im ersten Jahr der Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de.

Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von *Xenpozyme*® bekannt. Zur Behandlung von Nebenwirkungen in Verbindung mit *Xenpozyme*® siehe Abschnitte 4.4 und 4.8. der Fachinformation.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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.

Art und Inhalt des Behältnisses

20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit silikonisiertem Lyophilisierungsstopfen aus Chlorbutylelastomer und Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff.

Jede Packung enthält 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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.

1) Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf Grundlage des individuellen Patientengewichts und der verschriebenen Dosis bestimmen.

   Patientengewicht (kg) × Dosis (mg/kg) = Patientendosis (in mg). Patientendosis (in mg) geteilt durch 20 mg/Durchstechflasche = Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen. Wenn die Anzahl an Durchstechflaschen einen Bruchteil enthält, zur nächsten ganzen Zahl aufrunden.

2) Erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 20 bis 30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können.

3) Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem 5,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke mit langsamer, tropfenweiser Zuführung an der Innenseite in die Durchstechflasche gegeben wird.

4) Jede Durchstechflasche schräg halten und vorsichtig hin und her rollen. Jede Durchstechflasche ergibt eine klare, farblose Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml.

5) Rekonstituierte Lösung in den Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Die *Xenpozyme*®-Lösung muss klar und farblos sein. Durchstechflaschen mit lichtundurchlässigen Partikeln oder Verfärbungen dürfen nicht verwendet werden.

6) Das der verschriebenen Dosis entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der verordneten Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen und mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung je nach Infusionsvolumen in einer Spritze oder einem Infusionsbeutel verdünnen (siehe Tabelle 3-40 für empfohlenes Gesamtvolumen der Infusion abhängig vom Alter und/oder Gewicht des Patienten).

Tabelle 3-40: Empfohlene Volumina für die Infusion

	Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 10 kg	**Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg**	**Körpergewicht ≥ 20 kg (Kinder und Jugendliche < 18 Jahre)**	**Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)**
Dosis (mg/kg)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)
0,03	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	n. z.
0,1	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

- Variable Infusionsendvolumina nach Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen (siehe Tabelle 3-40):
  - Infusionslösung mit 0,1 mg/ml zubereiten, indem 0,25 ml (1 mg) der in Schritt 3) rekonstituierten Lösung und 9,75 ml 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer leeren 10-ml-Spritze gemischt werden.
  - Erforderliches Volumen (ml) für die Patientendosis (mg) berechnen.
  - Beispiel: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen zwischen 5 und 20 ml mit einer Spritze:
  - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung langsam an der Innenseite der leeren Spritze abgeben.
  - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung in der Spritze vermeiden).
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen ab 50 ml mit einem Infusionsbeutel:
  - Leerer Infusionsbeutel:
    - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) langsam in den sterilen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben.

- Langsam eine ausreichende Menge an 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung im Beutel vermeiden).

– Vorgefüllter Infusionsbeutel:
  - Aus dem mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel ein entsprechendes Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung entnehmen, um ein Endvolumen wie in Tabelle 12 angegeben zu erhalten.
  - Langsam das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) in den Infusionsbeutel geben (Schaumbildung im Beutel vermeiden).

7) Spritze oder Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig umdrehen. Nicht schütteln. Da es sich hierbei um eine Proteinlösung handelt, tritt nach dem Verdünnen gelegentlich eine leichte Ausflockung (beschrieben als dünne transparente Fäden) auf.

8) Die verdünnte Lösung muss bei der Verabreichung durch einen 0,2-µm-Inline-Leitungsfilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.

9) Nach Abschluss der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

Entsorgung

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen weichen nicht von den beschriebenen Anforderungen ab.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [2]. Die Behandlung mit *Xenpozyme®* sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von *Xenpozyme®* 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 [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen weichen nicht von den beschriebenen Anforderungen ab.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für *Xenpozyme*® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen weichen nicht von den beschriebenen Anforderungen ab.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Xenpozyme® unterliegt als neu zugelassenen Arzneimittel entsprechend gesetzlicher Bestimmung einer zusätzlichen Überwachung. Die erforderlichen Hinweise sind sowohl in der Fach- als auch in der Gebrauchsinformation angegeben.

Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Routine-Risikominimierungsmaßnahmen**	**Zusätzliche Risikominimierungsmaß-nahmen**
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit und infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) Überempfindlichkeit ausgelöst von Anti-Drug-Antikörper	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion für Angehörige der Heilberufe

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaß-nahmen
		Patientenkarte für Patienten / Betreuungs-personen
Wichtige potentielle Risiken		
Heiminfusion	Rezeptpflichtiges Arzneimittel	Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion für Angehörige der Heilberufe
Anwendung während der Schwangerschaft	Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	Patientenkarte für Patienten / Betreuungs-personen
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Stillzeit	Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit (> 2 Jahre)	Fachinformation Abschnitt 4.8 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Quelle: EU Risk Management Plan für *Xenpozyme®* [2]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen weichen nicht von den beschriebenen Anforderungen ab.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es existieren keine über die in Abschnitt 3.4.1 – 3.4.4 hinausgehende Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Die Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen weichen nicht von den beschriebenen Anforderungen ab.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in 3.4 basieren auf der Fachinformation und dem EPAR von Olipudase alfa [1, 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Xenpozyme® (Olipudase alfa); Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA) (2022): Xenpozyme: EPAR-Public assessment report. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xenpozyme-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-42: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Transaminasen	Transaminasewerte (Alaninaminotransferase [ALT] und Aspartataminotransferase [AST]) sollten vor Einleitung der Therapie bestimmt und während jeder Dosissteigerungsphase überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN (Upper Limit of Normal, oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung) betragen, kann die *Xenpozyme*®-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. [Abschnitt 4.2, Seite 2]	Ja
		Die Transaminasewerte (ALT und AST) sollten einen Monat vor Einleitung der *Xenpozyme*®-Therapie bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Während der Dosissteigerung oder bei Wiederaufnahme der Behandlung nach versäumten Dosen sollten die Transaminasewerte innerhalb von 72 Stunden vor der nächsten vorgesehenen *Xenpozyme*®-Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte zu Beginn bzw. vor einer Infusion während der Dosissteigerung mehr als das 2-Fache der ULN (Upper Limit of Normal, oberer Grenzwert einer	

		Standardnormalverteilung) betragen, sollten die Transaminasewerte zusätzlich innerhalb von 72 Stunden nach dem Ende der Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN betragen, kann die *Xenpozyme*®-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis kann die Untersuchung der Transaminasewerte im Rahmen der routinemäßigen klinischen Behandlung der ASMD erfolgen. [Abschnitt 4.4, Seite 3]	
2	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	Die Behandlung mit *Xenpozyme*® sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von *Xenpozyme*® 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. [Abschnitt 4.2, Seite 1]	Ja
		Xenpozyme® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Infusionen sind schrittweise durchzuführen, vorzugsweise mit einer Infusionspumpe. Ungefähre Infusionsdauer: 220 min [Abschnitt 4.2, Seite 2]	

		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. [Abschnitt 4.2, Seite 2]	
3	Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	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. [Abschnitt 4.2, Seite 2]	Ja
		Die Patienten sollten während und für einen gemäß klinischer Beurteilung angemessenen Zeitraum nach der Infusion engmaschig überwacht werden. [Abschnitt 4.4, Seite 3]	
4	Anti-olipudase alfa IgE Antikörper Test	Bei Patienten, bei denen eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Olipudase alfa auftrat, kann ein Test auf IgE ADA in Erwägung gezogen werden. [Abschnitt 4.4, Seite 3]	Nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Olipudase alfa *Xenpozyme®* ist 06.2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

Nr. 2 Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa

Olipudase alfa soll von einem in der Behandlung von Patienten mit ASMD erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Während der Erhaltungsphase dauert die Infusion mindestens 220 Minuten. Entsprechend der individuellen Verträglichkeit des Patienten, kann die Infusion auch mehr Zeit in Anspruch nehmen. Diese Leistung kann nicht über den aktuell gültigen EBM-Katalog abgerechnet werden.

Die beschriebene ärztliche Leistung entspricht dem Leistungsumfang der EBM-Ziffer 02101. Diese ist jedoch nur für intravasale Infusionstherapien mit Zytostatika, Virustatika, Antimykotika, Antibiotika oder monoklonalem Antikörper bei Erkrankten mit fortgeschrittenem Malignom oder HIV-Erkrankung im Stadium AIDS abrechenbar. Bei dem Wirkstoff Olipudase alfa handelt es sich hingegen um eine Enzymersatztherapie zur Behandlung von Patienten mit ASMD. Darüber hinaus umfasst die EBM-Ziffer 02101 lediglich eine Infusionsdauer von mind. 60 Minuten. Der Hersteller empfiehlt, auf Basis der EBM-Ziffer 02101 eine neue EBM-Ziffer zu schaffen, die die längere Infusionsdauer von mindestens 220 Minuten in der Erhaltungsphase adäquat abbildet.

Nr. 3 Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa

Entsprechend der Fachinformation ist der behandelnde Arzt angehalten, auf unerwünschte Ereignisse wie infusionsbedingten Reaktionen (Anzeichen sind z. B. Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen) sowie auf Symptome für Überempfindlichkeit bei und nach der Gabe von Olipudase alfa zu achten. Bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen soll die Infusion verlangsamt oder unterbrochen werden. Die tatsächliche Betreuungszeit während und nach der Gabe von Olipudase alfa ist abhängig von der individuellen Verträglichkeit des Patienten und der verabreichten Dosis. Die Leistung kann nicht über den aktuell gültigen EBM-Katalog abgerechnet werden. Der Hersteller empfiehlt, die EBM-Ziffern 01510, 01511 und 01512 um die Behandlung mit einer Enzymersatztherapie zu ergänzen. Alternativ zur Ergänzung der EBM-Ziffer 01510 kann auch die EBM-Ziffer 01514 um den Wirkstoff Olipudase alfa erweitert werden. Da eine Betreuung von bis zu 6 Stunden erforderlich sein kann, ist es jedoch nicht ausreichend, ausschließlich die EBM-Ziffer 01510/01514 anzupassen.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die obenstehenden Angaben wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 01.07.2022 (Stand: 3. Quartal 2022) verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nr. 2 Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, ergeben sich sowohl bei Kindern als auch bei erwachsenen Patienten 26,1 Behandlungszyklen pro Jahr mit einem Behandlungstag pro Zyklus. Demnach werden pro Jahr 26,1 Infusionen verabreicht. Die EBM-Ziffer wird somit bei jeder Infusion anfallen und vom behandelnden Facharzt 26,1-mal abgerechnet.

Nr. 3 Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa

Die Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa fällt bei jeder Infusion und somit 26,1-mal pro Jahr an.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2022): Xenpozyme® (Olipudase alfa); Fachinformation. Stand: Juni 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.