

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olipudase alfa (Xenpozyme®)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.05.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olipudase alfa.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13 Dosissteigerung bei Erwachsenen.....	29
Tabelle 1-14: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen.....	30
Tabelle 1-15: <i>Xenpozyme</i> [®] -Dosierungsempfehlungen für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche nach einer oder mehreren versäumten Dosen.....	31
Tabelle 1-16: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten	33
Tabelle 1-17: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1 Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)	16
Abbildung 1-2: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASM	Saure Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase)
ASMD	Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BMI	Body-Mass-Index
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DL _{CO}	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visuelle Analogskala
ETP	Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FACIT-Dyspnea-SF	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Dyspnea-Short Form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IAR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Associated Reaction)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
KI	Konfidenzintervall
MCS	Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MN	Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal)
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
OR	Odds Ratio
PAP	Primäre Behandlungsphase (Primary Analysis Period)
PCS	Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Symptom Severity
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SF-36v2	Short-Form-36 Health Survey, Version 2
<i>SMPD1</i>	<i>Sphingomyelin Phosphodiesterase 1</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse nach MedDRA (System Organ Class)
SRS	Splenomegaly-Related Score
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßig Vergleichstherapie

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olipudase alfa
Handelsname:	Xenpozyme®
ATC-Code:	A16AB25
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41670
Pharmazentralnummer (PZN)	17890831 (5 Durchstechflaschen) 17890860 (25 Durchstechflaschen) 13967057 (1 Durchstechflasche)
ICD-10-GM-Code	E75.2
Alpha-ID	I2419

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Xenpozyme [®] ist als Enzyersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert.	24.06.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; ZNS: Zentrales Nervensystem.		

Historisch wurde ein Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) Typ A, A/B und B auch als Niemann-Pick Typ A, A/B bzw. B bezeichnet. Die Bezeichnung ASMD wird allerdings zunehmend bevorzugt, um eine eindeutige Abgrenzung zu Niemann-Pick Typ C – einer lysosomalen Speicherkrankheit mit ähnlicher Symptomatik, aber unterschiedlicher Ätiologie – zu gewährleisten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	Best Supportive Care (BSC)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; BSC: Best Supportive Care		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 11. Juni 2025 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer: 2025-B-083). Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung unter Berücksichtigung der Tatsache, dass neben Olipudase alfa keine kausale Behandlungsoption verfügbar ist, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Best Supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für die Behandlung von ASMD außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Typ A/B oder Typ B existieren keine evidenzbasierten Leitlinien, Cochrane Reviews oder weitere systematische Reviews. Ein Konsenspapier internationaler, medizinischer Experten zum klinischen Management von ASMD empfiehlt Olipudase alfa als die einzig verfügbare, krankheitsspezifische und krankheitsmodifizierende Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Das Konsenspapier empfiehlt neben der kausalen Therapie mit Olipudase alfa symptomatische und palliative Maßnahmen, die Ärzte je nach Schwere der Erkrankung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

individuell bei jedem Patienten auswählen können. Entscheidend ist jedoch, dass keine dieser supportiven Maßnahmen die zugrundeliegende Pathophysiologie adressiert, den progressiven Krankheitsverlauf aufhält oder die kontinuierliche Akkumulation von Sphingomyelin verhindert. Als zu bewertender Wirkstoff kommt Olipudase alfa als zVT nicht in Betracht. Da keine weitere kausale Therapie existiert, hat der G-BA als einzige zVT für Olipudase alfa bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD Typ A/B und Typ B BSC bestimmt. Die klinischen Daten und Erfahrungen der ersten Behandlungsjahre belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa und unterstreichen den erheblichen Unterschied zur rein symptomorientierten BSC.

Sanofi weist den Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC anhand der randomisierten, placebokontrollierten Studie ASCEND nach. Der Komparator Placebo + BSC entspricht dabei der vom G-BA festgelegten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Nutzenbewertung von Olipudase alfa erfolgte bei erwachsenen und pädiatrischen ASMD-Patienten auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) DFI12712 (ASCEND) und der einarmigen, pädiatrischen Studie DFI13803 (ASCEND-Peds). Der Zusatznutzen von Olipudase alfa wurde auf Grundlage der Studie ASCEND abgeleitet. Die Ergebnisse der Studie ASCEND-Peds werden unterstützend dargestellt, um eine Übertragung des Zusatznutzens von der erwachsenen auf die pädiatrische Population zu ermöglichen.

In der Studie ASCEND wurde Olipudase alfa + BSC mit Placebo + BSC verglichen. Der in der Studie ASCEND herangezogene Komparator (Placebo + BSC) entspricht der vor Zulassung von Olipudase alfa verfügbaren Standardtherapie und der vom G-BA festgelegten zVT, da außer Olipudase alfa weiterhin keine kausalen Behandlungsoptionen existieren. Der Therapieerfolg von Olipudase alfa, der sich in der doppelblinden Behandlungsphase (Primary Analysis Period, PAP) der Studie ASCEND eindrucksvoll gezeigt hat, wurde über 5 Jahre in der Langzeitbehandlungsphase (Extension Treatment Period, ETP) nachbeobachtet. Daher liegen verlässliche und relevante Daten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Olipudase alfa + BSC für 5 Jahre vor.

In der Studie ASCEND wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olipudase alfa + BSC für erwachsene Patienten ab 18 Jahren untersucht. Für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren liegt die einarmige Studie ASCEND-Peds vor, in welcher primär die Sicherheit und explorativ die Wirksamkeit von Olipudase alfa untersucht wurde. Da es vor der Einführung von Olipudase alfa keine kausale Therapie für ASMD gab und der Kontrollarm der Studie ASCEND eindrucklich belegt, dass hinsichtlich der relevantesten Endpunkte wie der Reduktion des Milz- und Lebervolumens und der Verbesserung der DL_{CO} unter Placebo + BSC keine Veränderung erfolgt, wurde die Studie ASCEND-Peds ohne einen eigenen Kontrollarm geplant und durchgeführt. Dies berücksichtigt auch die Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), bei pädiatrischen Studien die Notwendigkeit, Kinder und Jugendliche den Belastungen und Risiken einer Studie auszusetzen, sorgfältig gegenüber dem zu erwartenden Erkenntnisgewinn abzuwägen. Wie bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA, wurde für die Nutzenbewertung die Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ASCEND-Peds herangezogen, um den für die Erwachsenen nachgewiesenen Nutzen auf die pädiatrische Population zu übertragen.

Der Zusatznutzen von Olipudase alfa zur Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten wurde anhand der in diesem Dossier dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet, welche den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechen. Die Mortalität wurde in der Studie ASCEND im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie ASCEND traten im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle auf. Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen betrachtet.

Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Olipudase alfa

Endpunkt	n/N (%) Olipudase alfa + BSC vs. n/N (%) Placebo + BSC bzw. Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung des Milzvolumens (MN) um ≥ 30 %	17/18 (94,4) vs. 0/18 (0) RR = 35,00 [2,26; 541,10]; 0,0109 ^a	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung der DL _{CO} um ≥ 15 %	5/18 (27,8) vs. 0/18 (0) RR=11,00 [0,65; 185,35]; 0,0961 ^a OR = 15,07 [0,77; 296,44]; 0,0261 ^a	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Prozentuale Veränderung des Lebertolumens (MN)	Hedges' g = -2,50 [-3,19; -1,81]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung des SRS um ≥ 18 Punkte	RR = 1,00 [0,22; 4,52]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des BFI, Item 3, um $\geq 1,7$ Punkte	RR = 1,26 [0,45; 3,56]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des BPI-SF, Item 3, um ≥ 4 Punkte	RR = 0,19 [0,02; 1,65]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des FACIT-Dyspnea-SF, Symptomschwere um ≥ 7 Punkte	RR = 1,43 [0,51; 4,06]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Abdominale Probleme	RR = 1,32 [0,54; 3,22]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Körperschmerz	RR = 0,92 [0,32; 2,62]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Fatigue	RR = 1,24 [0,43; 3,55]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIS um $\geq 0,6$ Punkte, Atemnot	RR = 1,29 [0,43; 3,90]	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	n/N (%) Olipudase alfa + BSC vs. n/N (%) Placebo + BSC bzw. Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Abdominale Probleme	RR = 1,83 [0,84; 3,99]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Körperschmerz	RR = 1,50 [0,65; 3,44]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Fatigue	RR = 1,43 [0,68; 2,99]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Atemnot	RR = 2,20 [0,93; 5,21]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der Symptome des PGIC um 1, 2 oder 3 Punkte, Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen	RR = 2,00 [0,94; 4,27]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte	RR = 0,85 [0,17; 4,39]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte, PCS	RR = 0,97 [0,50; 1,90]	Zusatznutzen nicht belegt
Verbesserung des SF-36v2 um ≥ 10 Punkte, MCS	RR = 0,91 [0,25; 3,34]	Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	RR = 1,00 [NE; NE]	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 0,17 [0,02; 1,34]	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR = 0,75 [0,19; 3,03]	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	0/18 (0) vs. 0/18 (0)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Die Effektschätzer wurden mit Nullzellenkorrektur berechnet, da im Kontrollarm keine Ereignisse beobachtet wurden. Für die detaillierte Darstellung der modellbasierten Schätzungen ohne Korrektur siehe Modul 4.3. BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DL_{CO}: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lung for Carbon Monoxide); EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visuelle Analogskala; FACIT-Dyspnea-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form; KI: Konfidenzintervall; MCS: Summenskala der psychischen Gesundheit (Mental Health Component Summary Score); MN: Vielfaches des Normalwerts (Multiples of Normal); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PCS: Summenskala der körperlichen Gesundheit (Physical Health Component Summary Score); PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey, Version 2; SRS: Splenomegaly-Related Score; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität liegt ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Olipudase alfa + BSC vor. Der Zusatznutzen ergibt sich für die prozentuale Veränderung des Milzvolumens, die prozentuale Veränderung der Diffusionskapazität der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide, DL_{CO}) und die prozentuale Veränderung des Lebervolumens.

Bei der Veränderung des Milzvolumens zeigte sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa + BSC – sowohl in der PAP als auch in der ETP. Durch die Behandlung mit Olipudase alfa + BSC verringerte sich das Milzvolumen deutlich, während bei den Patienten im Kontrollarm über die gesamten 52 Wochen der PAP praktisch keine Veränderung eintrat (Abbildung 1-1). Im Interventionsarm lag der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Milzvolumens um mindestens 30 % zu Woche 52 gegenüber Baseline bei 94,4 % (17 von 18 Patienten). Im Kontrollarm hingegen erreichte kein einziger Patient eine entsprechende Reduktion des Milzvolumens. Somit liegt hinsichtlich des primären Studienendpunkts und dem wichtigsten Morbiditätsendpunkt ein klinisch relevanter Unterschied im Therapieansprechen von 94,4 % vs. 0 % vor. Dieser absolute Unterschied stellt einen eindeutigen Nachweis für einen erheblichen Zusatznutzen dar, da nahezu alle Patienten unter Olipudase alfa + BSC eine klinisch relevante Verbesserung erreichten, während im Kontrollarm kein einziger Patient ansprach.

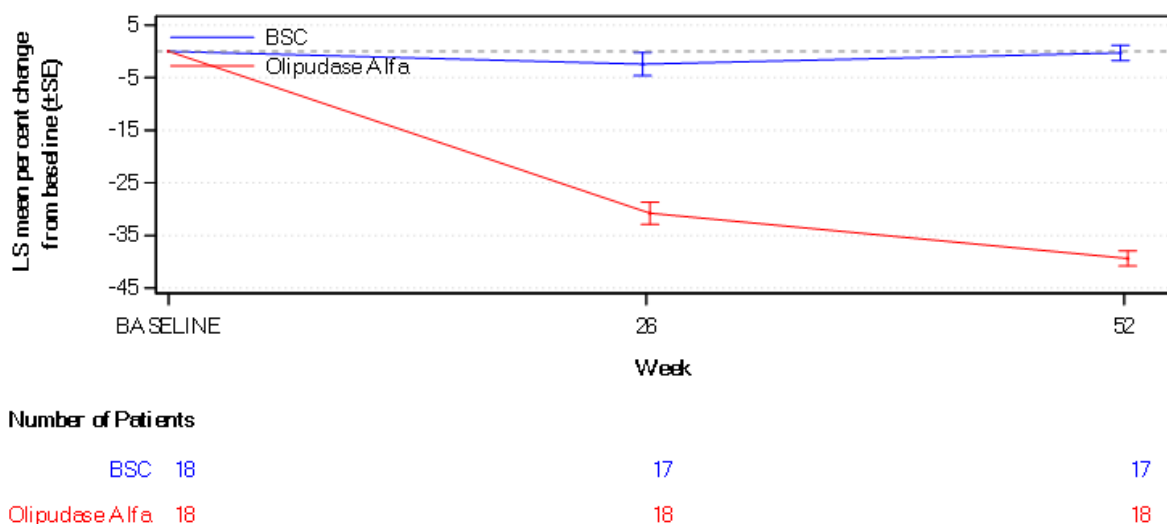


Abbildung 1-1 Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

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

Die 5-Jahres-Langzeitdaten belegen eindrucksvoll die weitere Verbesserung und Stabilisierung des therapeutischen Effekts mit einer kontinuierlichen Milzvolumenreduktion gegenüber Baseline von -45,81% zu Woche 80 bis -62,10% zu Woche 260. Für die 17 Patienten der Kontrollgruppe, die zu Beginn der ETP nun Olipudase alfa + BSC erhalten konnten, zeigte sich, dass auch diese Patienten sukzessive und im gleichen Ausmaß wie die Patienten, die bereits in

der PAP auf Olipudase alfa + BSC randomisiert wurden, profitierten. Dementsprechend weisen die Verlaufskurven der prozentualen Veränderung des Milzvolumens gegenüber Baseline unabhängig von der anfänglichen Behandlungszuordnung bereits zu Woche 132 keine wesentlichen Unterschiede mehr auf (Abbildung 1-2).

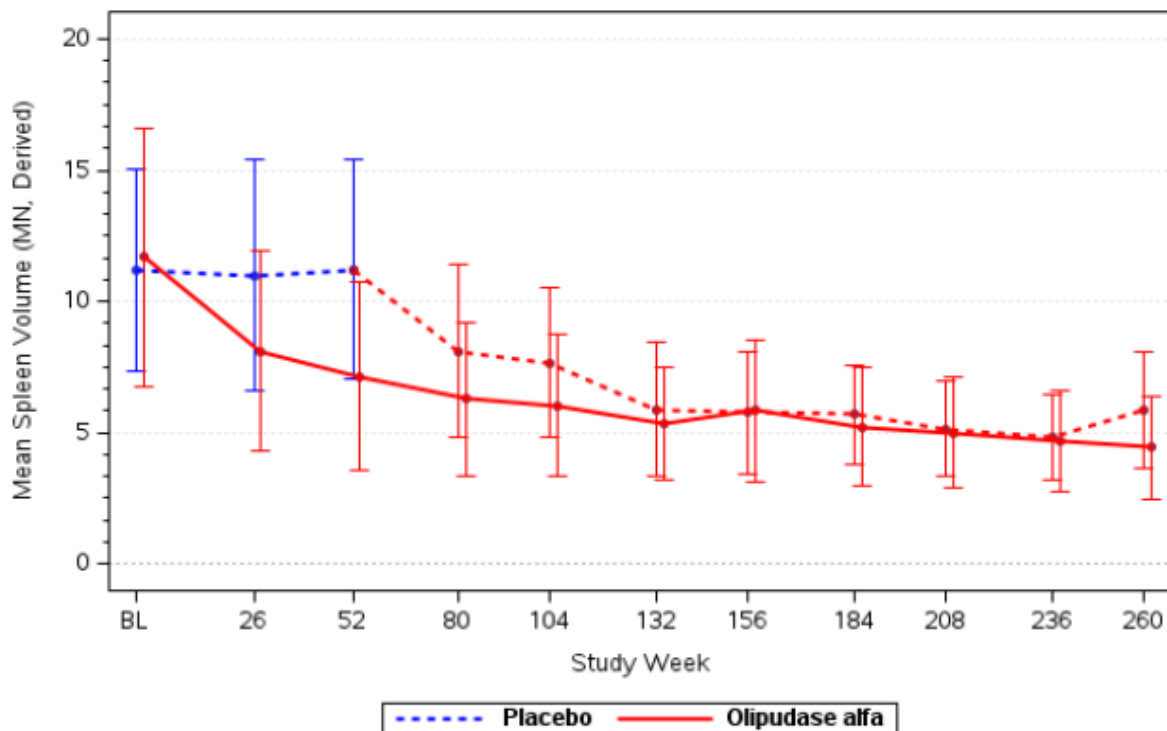


Abbildung 1-2: Longitudinalplot für prozentuale Veränderung des Milzvolumens (MN) in der Langzeitbehandlung gegenüber Baseline aus RCT (Studie ASCEND) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

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

Dies zeigt eindeutig, dass mit Olipudase alfa eine im Vergleich zur zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Die Langzeitdaten belegen, dass sich diese patientenrelevante Verbesserung nachhaltig fortsetzt. Die stark vergrößerte Milz der Patienten ist ein primäres Krankheitszeichen der ASMD und ein Indikator für das Ausmaß der Sphingomyelinakkumulation nicht nur in der Milz, sondern auch in anderen Organen. Ein reduziertes Milzvolumen ist ein Zeichen für eine reduzierte Sphingomyelinakkumulation und damit für eine Verminderung der pathologischen Prozesse, die einer ASMD zugrunde liegen. Bei Patienten mit ausgeprägter Splenomegalie zu Therapiebeginn ist eine vollständige Normalisierung des Milzvolumens in der Regel nicht zu erwarten. Der Grad und die Geschwindigkeit der Volumenabnahme hängen wesentlich von der Grunderkrankung und deren Pathophysiologie ab. Chronische Verläufe gehen häufig mit parenchymalen Umbauprozessen einher (z. B. postischämischer Fibrosierung oder Knotenbildung) die strukturell nur begrenzt reversibel sind, sodass sich die Milzgröße trotz effektiver kausaler Therapie oft nicht vollständig zurückbilden kann. Entscheidender Nachweis für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit von Olipudase alfa ist jedoch die klinisch relevante Reduktion des Milzvolumens als Ausdruck der verminderten Sphingomyelinakkumulation und der damit verbundenen Verringerung der Krankheitslast, da der Grad der Milzvergrößerung unmittelbar den Verlauf der Erkrankung und die Krankheitsschwere widerspiegelt. Des Weiteren verursacht die stark vergrößerte Milz bei den Patienten verschiedene Symptome, wie z. B. Schmerzen im Abdomen, Probleme mit der Verdauung oder ein sichtbar vergrößertes Abdomen. Diese Symptome beeinträchtigen die Patienten sowohl auf physischer als auch auf psychologischer Ebene. Die Milzvergrößerung ist ein schwerwiegendes Symptom. Daher ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Milzvolumens für Olipudase alfa gegenüber der zVT ein *erheblicher* Zusatznutzen.

Für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Olipudase alfa + BSC. Auch der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der DL_{CO} um mindestens 15 % erreichten, war unter der Therapie mit Olipudase alfa + BSC statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm. Im Interventionsarm erreichten 5 von 18 Patienten (27,8 %) eine klinisch relevante Verbesserung der DL_{CO} um mindestens 15 %. Im Kontrollarm wurde bei keinem Patienten (0 %) eine entsprechende Verbesserung des DL_{CO} beobachtet. Dies stellt für die betroffenen Patienten eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung eines schwerwiegenden und weitverbreiteten Symptoms der ASMD dar. Im Krankheitsverlauf entwickeln die meisten ASMD-Patienten eine interstitielle Lungenerkrankung, die sich im Laufe der Zeit immer weiter verschlechtert. Diese geht insbesondere bei schwerem Krankheitsverlauf mit Husten, Atemproblemen, wie Kurzatmigkeit, Atemnot, Schmerzen in der Brust und wiederkehrenden Atemwegsinfektionen einher. Das Vorliegen einer fortschreitenden interstitiellen Lungenerkrankung ist mit einer größeren Morbidität und einer höheren Mortalität verbunden und kann dazu führen, dass die Patienten dauerhaft auf Sauerstoffgabe angewiesen sind. Die Verschlechterung der interstitiellen Lungenerkrankung ist auch an der Abnahme der DL_{CO} zu erkennen. Eine stark verringerte DL_{CO} geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Eine Verbesserung der DL_{CO} repräsentiert demnach eine Verbesserung der interstitiellen Lungenerkrankung und damit eines schwerwiegenden Symptoms einer ASMD-Erkrankung. Somit ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung der DL_{CO} für Olipudase alfa gegenüber der zVT ein *beträchtlicher* Zusatznutzen.

Die Verbesserung der Lungenfunktion manifestiert sich nicht nur in der signifikanten Verbesserung der DL_{CO}, sondern auch im Symptom Atemnot des patientenberichteten Endpunktes (Patient-Reported Outcome, PRO) Patient Global Impression of Change (PGIC). Hier zeigt sich zu Woche 52 eine signifikant größere Verbesserung gegenüber Baseline für das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Auch für die patientenrelevante, prozentuale Reduktion des Lebervolumens liegt mit einem Hedges' g von -2,50 (95%-Konfidenzintervall (KI) [-3,19; -1,81]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Olipudase alfa + BSC vor. Das 95%-KI liegt vollständig außerhalb des klinischen Relevanzschwellenbereichs von +0,5 bis -0,5, sodass diese erhebliche Verbesserung bei der Bestimmung des Zusatznutzens für Olipudase alfa im Anwendungsgebiet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ASMD zu berücksichtigen ist. Eine vergrößerte Leber liegt bei den meisten Patienten in Verbindung mit der Milzvergrößerung vor (Hepatosplenomegalie). Die vergrößerte Leber stellt wie die vergrößerte Milz eine zentrale Krankheitsmanifestation der ASMD dar. Im Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt die Vergrößerung der Leber auch deren Organfunktion. Bei stark fortgeschrittener Lebererkrankung bleibt betroffenen Patienten häufig nur die Lebertransplantation. Lebererkrankungen stellen neben Lungenerkrankungen die häufigste Todesursache von ASMD-Patienten dar. Auch die Reduktion des Lebervolumens ist demnach für die Patienten mit einer Verringerung der Krankheitsschwere verbunden. Es ergibt sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Lebervolumens ein *erheblicher* Zusatznutzen von Olipudase alfa gegenüber der zVT.

Die Endpunkte prozentuale Veränderung des Milz- und Lebervolumen sowie der DL_{CO} zeigten den Vorteil von Olipudase alfa gegenüber der zVT und die Wirksamkeit auf die schwerwiegenden Symptome der ASMD. In den PROs Brief Pain Inventory - Short Form (BPI-SF) Item 3 (stärkste vorstellbare Schmerzen bzw. vollständige Beeinträchtigung in den letzten 24 Stunden, gemäß der MD-Anderson-Nummerierung), Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (stärkste vorstellbare Fatigue in den letzten 24 Stunden), Splenomegaly Related Score (SRS), FACIT-Dyspnea-SF Fragebogen Domäne Symptomschwere, Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS), PGIC (außer Symptom Atemnot), EQ-5D VAS und SF-36v2 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese genannten Fragebögen wurden bislang nicht für die vorliegende Indikation validiert, sodass ihre psychometrische Eignung für Patienten mit ASMD unklar ist. Insbesondere bei dem SRS handelt es sich um einen neu entwickelten Fragebogen, dessen psychometrische Eigenschaften noch unbekannt sind.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in der Studie ASCEND weder auf der psychischen noch auf der körperlichen Summenskala des SF-36v2 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Olipudase alfa + BSC.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) sowie der schwerwiegenden UE (SUE) besteht weder ein Nachteil noch ein Vorteil von Olipudase alfa + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die schweren UE und die SUE zeichnete sich ein numerischer Vorteil für Olipudase alfa + BSC ab. Bei Betrachtung einzelner Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriffe (Preferred Term, PT) nach dem medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) traten in der Studie ASCEND Ereignisse aus verschiedenen SOC und PT auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl unterschritten viele Ereignisse die in der Dossievorlage vorgegebenen Grenzen zur Darstellung einzelner SOC und PT. Eine Interpretation von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen auf der Ebene einzelner SOC oder PT unterliegt daher erheblichen Limitationen. Daher sollten ausschließlich die Gesamtraten der UE sowie der SUE für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Hier zeigten sich keine Nachteile hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit von Olipudase alfa gegenüber der zVT.

Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre

Olipudase alfa ist für die Behandlung von pädiatrischen ASMD-Patienten unter 18 Jahren zugelassen. Die Zulassung beruht auf einem Evidenztransfer der Ergebnisse der Studie ASCEND auf die pädiatrische Population, unterstützt durch die einarmige Studie ASCEND-Peds. Dem Vorgehen der EMA folgend, wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre im Folgenden abgeleitet.

Übertragbarkeit des Zusatznutzens der Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche mit ASMD

ASMD ist eine genetische Erkrankung, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen auf Veränderungen des *Sphingomyelin Phosphodiesterase 1 (SMPD1)*-Gens zurückzuführen ist, welche durch Mutationen hervorgerufen werden. Die verantwortlichen Mutationen liegen bereits bei Geburt vor, dementsprechend weisen Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche die gleichen Mutationen auf. Ebenso wie die Ursache der ASMD ist die Pathophysiologie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten identisch. Aufgrund der verringerten Aktivität der sauren Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase, ASM) akkumuliert Sphingomyelin in den Zellen der Organgewebe und führt dort auf Dauer zu Schädigungen, welche die Organfunktion beeinträchtigen. Olipudase alfa als Enzymersatztherapie ersetzt die fehlerhafte ASM, sodass Sphingomyelin abgebaut werden kann. Dieser Wirkmechanismus ist bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten gleich. Da Ursache, Pathophysiologie der Erkrankung und Wirkmechanismus von Olipudase alfa bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten übereinstimmen, ist die Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche medizinisch-wissenschaftlich begründet und gerechtfertigt. Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Olipudase alfa für pädiatrische Patienten unter 18 Jahre anhand der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität liegen für die Endpunkte prozentuale Veränderung des Milzvolumens, prozentuale Veränderung der DL_{CO} und prozentuale Veränderung des Lebervolumens statistisch signifikante Verbesserungen zu Woche 52 im Vergleich zum Baseline-Wert vor. Das Ausmaß der prozentualen Reduktion des Milzvolumens in der pädiatrischen Population ist vergleichbar mit der prozentualen Reduktion bei den Erwachsenen. Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf der ASMD zeigen, dass ohne kausale Behandlung keine spontane Remission des vergrößerten Milzvolumens zu erwarten ist. Dies wird durch die prospektiv erhobenen Daten des Kontrollarms der Studie ASCEND bestätigt, in dem erwachsene Patienten mit Placebo + BSC über 52 Wochen praktisch keine Veränderung des Milzvolumens zeigten. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die in der pädiatrischen Population beobachtete Reduktion des Milzvolumens ausschließlich auf die Behandlung mit Olipudase alfa zurückzuführen ist. Die Verbesserung entspricht in Ausmaß und Verlauf den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten in der Studie ASCEND und belegt eine bisher nicht erzielte, nachhaltige Reduktion des Milzvolumens. Für die prozentuale Veränderung der DL_{CO} zeigte sich bei den pädiatrischen Patienten eine zum Baseline-Wert noch deutlichere Verbesserung als bei den Erwachsenen. Dasselbe gilt für die Reduktion des Lebervolumens. Somit sind die in der Studie ASCEND-Peds gezeigten Effekte bei pädiatrischen Patienten gleichgerichtet wie die eindrücklichen Ergebnisse für die erwachsenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten in der Studie ASCEND. Darüber hinaus sind die Ergebnisse auch in der Größenordnung vergleichbar. In der einarmigen, pädiatrischen Studie ASCEND-Peds zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Z-Scores für die Körpergröße gegenüber Baseline. Der Z-Score ermöglicht es, die Körpergröße eines Kindes objektiv mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu vergleichen und Wachstumsstörungen zu erkennen. Bei Kindern mit ASMD ist der Z-Score besonders relevant, da die Erkrankung das Wachstum beeinträchtigen kann. Eine Verbesserung des Z-Scores unter Olipudase alfa kommt einem Aufholwachstum und damit einem klinisch bedeutsamen Therapieerfolg gleich und unterstützt die Wirksamkeitsbelege von Olipudase alfa bei Kindern. Zusammenfassend ergibt sich auch in der pädiatrischen Population ein *erheblicher* Zusatznutzen für Olipudase alfa.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ASCEND-Peds zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen zu Woche 52 in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Baseline. Diese Verbesserungen lassen sich insbesondere für die Alterskohorte der 8–12-Jährigen erkennen. In der Studie ASCEND konnte eine numerische Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Die Ergebnisse der beiden Studien weisen demnach in dieselbe Richtung. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz bei den Erwachsenen wird für die pädiatrische Population kein abweichender Nutzen von Olipudase alfa angenommen.

Zusatznutzen von Olipudase alfa in der Kategorie Nebenwirkungen

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

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

ASMD ist eine ultraseltene, sehr schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei der die Patienten eine Vielzahl an neurologischen oder viszerale Manifestationen und Symptomen aufweisen, die zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und einer deutlich reduzierten Lebenserwartung führen können. Ein genetischer Defekt verursacht eine verringerte Aktivität der ASM. Eine zu niedrige ASM-Aktivität führt zu einer Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems z. B. in Leber, Milz und Lunge. In der Leber sind neben den Kupffer-Zellen auch die Hepatozyten betroffen.

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

ASMD kann entsprechend der Verlaufsform in die Typen A und B unterteilt werden. Daneben gibt es noch eine intermediäre Form A/B, die Merkmale beider Typen aufweist. Trotz der Einteilung in 3 Formen der ASMD handelt es sich nicht um 3 eindeutig voneinander abgrenzbare Krankheitsbilder. ASMD Typ A und Typ B müssen vielmehr als Extreme eines Kontinuums betrachtet werden.

ASMD Typ A, auch als infantil-neuroviszerale Form bezeichnet, stellt die schwerste Verlaufsform der Erkrankung dar, bei der sowohl neurologische als auch viszerale Symptome auftreten. Im Vordergrund von ASMD Typ A stehen jedoch die neurologischen Krankheitszeichen. Aufgrund der schweren Erkrankung versterben die Patienten in der Regel vor Erreichen des 3. Lebensjahres.

Bei ASMD Typ B, der chronisch-viszerale Form, ist das ZNS nicht betroffen und die Patienten weisen keine oder kaum neurologische Manifestationen auf. Das Einsetzen der Symptome ist variabel und die Patienten können bis in das höhere Erwachsenenalter (d. h. bis zur 7. Dekade) überleben. Das erste auffällige Krankheitszeichen ist oftmals die Hepatosplenomegalie (krankhafte Vergrößerung von Milz und Leber). Mit Fortschreiten der Erkrankung kommen bei vielen Patienten Lebererkrankungen sowie interstitielle Lungenerkrankungen hinzu.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Vor der Zulassung von Olipudase alfa im Jahr 2022 existierten keine krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen. Es standen nur palliative (Typ A) und unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung (Typ A, A/B, B) zur Verfügung. Invasive bzw. chirurgische Maßnahmen, wie z. B. Lebertransplantation oder eine (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 mit eingeschränktem Erfolg angewandt und sind zudem mit hohen Risiken für den Patienten verbunden. 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. Aufgrund der fehlenden Behandlungsoption war ASMD bis zur Zulassung von Olipudase alfa eine kaum behandelbare und in vielen Fällen tödliche Erkrankung.

Olipudase alfa stellte einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von ASMD dar: Als erste und einzige kausale Therapieoption für Patienten mit ASMD Typ A/B oder B adressiert die rekombinante humane ASM Olipudase alfa den zugrundeliegenden Enzymmangel direkt. 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 der Manifestation der ASMD außerhalb des ZNS direkt adressiert und eine Verbesserung der Krankheitslast erreicht. Damit ist Olipudase alfa die erste und einzige kausale Therapie, die den zugrundeliegenden Enzymmangel direkt und die Krankheitslast unmittelbar und nachhaltig reduziert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	67–75
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	Kinder, Jugendliche und Erwachsenen mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Erheblich	67–75
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet			Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kinder < 1 Jahr (7,6 kg)	
			<u>1. Behandlungsjahr:</u>	84.221,16–87.227,66 €
			<u>2. Behandlungsjahr:</u>	107.177,67–110.373,35 €
			Obere Dosisspanne: Kinder (5 – < 6 Jahre) (20,8 kg)	
		<u>1. Behandlungsjahr:</u>	219.450,08–222.456,58 €	
		<u>2. Behandlungsjahr:</u>	285.434,09–288.629,77 €	
		Kinder (6 – < 12 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kinder (6 – < 7 Jahre) (23,6 kg)	
			<u>1. Behandlungsjahr:</u>	245.175,74–248.182,24 €
			<u>2. Behandlungsjahr:</u>	321.533,00–324.728,68 €
			Obere Dosisspanne: Kinder (11 – < 12 Jahre) (42,1 kg)	
		<u>1. Behandlungsjahr:</u>	435.861,67–438.868,17 €	
		<u>2. Behandlungsjahr:</u>	570.868,17–574.063,85 €	
		Jugendliche (12 – < 18 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kinder (12 – < 13 Jahre) (47,1 kg)	
			<u>1. Behandlungsjahr:</u>	488.600,98–491.607,48 €
			<u>2. Behandlungsjahr:</u>	641.946,93–645.142,61 €
			Obere Dosisspanne: Kinder (17 – < 18 Jahre) (67 kg)	
<u>1. Behandlungsjahr:</u>	691.029,32–694.035,82 €			
<u>2. Behandlungsjahr:</u>	909.331,56–912.527,24 €			
Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Durchschnittsgewicht: 77 kg			
	<u>1. Behandlungsjahr:</u>	836.808,71–839.836,23 €		
	<u>2. Behandlungsjahr:</u>	1.052.608,13–1.055.803,81 €		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in Tabelle 1-11 angegebenen Jahrestherapiekosten basieren auf dem durchschnittlichen Körpergewicht der jeweiligen Alterskohorte der Patienten (laut Mikrozensus 2017 für 0 – <17-Jährige bzw. Mikrozensus 2021 für 17-Jährige und Erwachsene). Allerdings sind ASMD-Patienten im Durchschnitt leichter als gleichaltrige Gesunde. Dies betrifft sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene mit ASMD. Deshalb stellen die Jahrestherapiekosten in Tabelle 1-11 eine Überschätzung dar. Legt man die durchschnittlichen Gewichtsangaben der ASMD-Patienten in den Zulassungsstudien zugrunde, ergeben sich jährliche Kosten von Olipudase alfa von 152.704,54–695.920,78 €. Die untere Grenze der Spanne basiert hierbei auf dem Durchschnittsgewicht von ASMD-Patienten in der jüngsten Alterskohorte (0 – < 6 Jahre, 14,33 kg) der Studie ASCEND-Peds, die obere Grenze basiert auf dem Durchschnittsgewicht erwachsener ASMD-Patienten in der Studie ASCEND (≥ 18 Jahre, 64,52 kg). Die jährlichen Kosten von Olipudase alfa bei Betrachtung der realen Gewichte behandlungsbedürftiger ASMD-Patienten sind im 1. Behandlungsjahr um 8–17 % (12.517,06–140.719,77 €) niedriger als bei Berechnung basierend auf dem Mikrozensus.

Bei der Bewertung der Jahrestherapiekosten ist zudem zu berücksichtigen, dass Olipudase alfa als Enzymersatztherapie bei der ultraseltenen, schweren Multisystemerkrankung ASMD nicht nur die Symptome lindert, sondern die zugrundeliegende Pathophysiologie adressiert. Die Therapie hat daher das Potenzial, schwerwiegende und kostenintensive Komplikationen wie Leberversagen, progrediente Lungenerkrankung oder die Notwendigkeit von Organtransplantationen zu vermeiden oder hinauszuzögern.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten	BSC	Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B	<u>1. Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung BSC: Best Supportive Care; ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Im Folgenden sind ausgewählte Aspekte der qualitätsgesicherten Anwendung von *Xenpozyme*[®] aufgelistet. Eine umfassende Darstellung findet sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4).

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.

Erwachsene

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von *Xenpozyme*[®] bei Erwachsenen beträgt 0,1 mg/kg* (für zusätzliche Hinweise siehe auch den Unterabschnitt zu versäumten Dosen in der Fachinformation), daran anschließend sollte die Dosis gemäß des in Tabelle 1-13 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 1-13 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 ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis von *Xenpozyme*[®] beträgt 3 mg/kg* alle 2 Wochen. 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.

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).

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 1-14 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 1-14: 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 ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).

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 ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt (siehe Abschnitt zu Patienten mit einem BMI < 30 in der Fachinformation).

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 = $30 \times (\text{tatsächliche Körpergröße in m})^2$

Versäumte Dosen

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. Das Schema zur Dosissteigerung für die Verabreichung von *Xenpozyme*[®] verhindert eine schnelle Freisetzung von Kataboliten, die zu schwerwiegender Toxizität wie Leberentzündung/Transaminasenerhöhungen, schweren und lebensbedrohlichen infusionsassoziierten Reaktionen oder sogar zum Tod führen können (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9 der Fachinformation). Ein Patient, bei dem keine weitgehende Entlastung erfolgt ist oder bei dem aufgrund versäumter Dosen eine erneute Anreicherung vermutet wird, sollte die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.

Tabelle 1-15: *Xenpozyme*[®]-Dosierungsempfehlungen für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche nach einer oder mehreren versäumten Dosen

Aufeinanderfolgende versäumte Dosen	Dosissteigerungsphase	Erhaltungsphase
Bei Versäumnis einer Infusion*	Die zuletzt vertragene Dosis sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß dem Schema für Erwachsene (Tabelle 1-13) oder für Kinder und Jugendliche (Tabelle 1-14) fortgesetzt wird.	Die Erhaltungsdosis sollte verabreicht und der Behandlungsplan entsprechend angepasst werden.
Bei Versäumnis von 2 aufeinanderfolgenden Infusionen*	Eine um eine Dosisstufe niedrigere Dosis als die zuletzt vertragene Dosis (mit einer Mindestdosis von 0,3 mg/kg) sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß Tabelle 1-13 oder Tabelle 1-14 fortgesetzt wird.	Eine Dosis unterhalb der Erhaltungsdosis (d. h. 2 mg/kg) sollte verabreicht werden. Anschließend sollte für die folgenden Infusionen die Erhaltungsdosis (3 mg/kg) alle 2 Wochen verabreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufeinanderfolgende versäumte Dosen	Dosissteigerungsphase	Erhaltungsphase
Bei Versäumnis von 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Infusionen	Für Erwachsene, die das Schema zur Dosissteigerung nicht abgeschlossen haben, ist das Schema zur Dosissteigerung erneut mit der ersten Steigerungsdosis, wie in Tabelle 1-13 beschrieben, zu beginnen. Für Kinder und Jugendliche, die das Schema zur Dosissteigerung nicht abgeschlossen haben, ist das Schema zur Dosissteigerung erneut mit der ersten Steigerungsdosis, wie in Tabelle 1-14 beschrieben, zu beginnen.	Für Erwachsene, die 3 oder mehr aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen versäumt haben, währenddessen sich Sphingomyelin möglicherweise wieder angereichert hat, wird dem behandelnden Arzt empfohlen, das Schema zur Dosissteigerung mit der ersten Steigerungsdosis entsprechend Tabelle 1-13 erneut zu beginnen. Für Kinder und Jugendliche, die 3 oder mehr aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen versäumt haben, währenddessen sich Sphingomyelin möglicherweise wieder angereichert hat, wird dem behandelnden Arzt empfohlen, das Schema zur Dosissteigerung mit der ersten Steigerungsdosis entsprechend Tabelle 1-14 erneut zu beginnen.

* Falls die nächste geplante Infusion nach einer versäumten Dosis eine Dosis von 0,3 oder 0,6 mg/kg ist, sollte diese Dosis gemäß Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14 bei 2 aufeinanderfolgenden Infusionen verabreicht werden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-16 und Tabelle 1-17 aufgeführt.

Bei der Bestimmung der Infusionsgeschwindigkeit in den Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 ist die Dosis aus dem Schema zur Dosissteigerung zu verwenden, die entweder in Tabelle 1-13 (Erwachsene) oder in Tabelle 1-14 (Kinder und Jugendliche) aufgeführt ist.

Tabelle 1-16: 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

*Dosierung aus dem Schema zur Dosiserhöhung in Tabelle 1-13

Tabelle 1-17: 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

*Dosierung aus dem Schema zur Dosiserhöhung in Tabelle 1-14

Während der Infusion sollte auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen (Infusion-Associated Reaction, IAR) 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.

Gegenanzeigen

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

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

60 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 6 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 nicht überschreiten sollten.

Verdünntes Arzneimittel

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Infusionen sind schrittweise und vorzugsweise mit einer Infusionspumpe durchzuführen.

Zubereitung der Infusionslösung gemäß Dosierung

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.

Risk-Management-Plan

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) sorgt in allen Mitgliedsstaaten, in denen *Xenpozyme*[®] vermarktet wird, dafür, dass alle Angehörige der Heilberufe und Patienten/Betreuungspersonen, die *Xenpozyme*[®] voraussichtlich verschreiben, abgeben oder anwenden werden, über medizinisches Fachpersonal/Fachorganisationen Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien erhalten:

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