

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olipudase alfa (Xenpozyme®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Olipudase alfa.....	9
--	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASM	Saure Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase)
ASMD	Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CHO	Chinese Hamster Ovary
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier 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.
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
LSD	Lysosomale Speicherkrankheit (Lysosomal Storage Disorder)
PZN	Pharmazentralnummer
<i>SMPD1</i>	<i>Sphingomyelin Phosphodiesterase 1</i>
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	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
ZNS	Zentrales Nervensystem

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Olipudase alfa
Handelsname:	<i>Xenpozyme</i> [®]
ATC-Code:	A16AB25
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch.	

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17890831	EU/1/22/1659/002	20 mg / Durchstechflasche	5 Durchstechflaschen pro Packung
17890860	EU/1/22/1659/004	20 mg / Durchstechflasche	25 Durchstechflaschen pro Packung
13967057	EU/1/22/1659/005	4 mg / Durchstechflasche	1 Durchstechflasche pro Packung
PZN: Pharmazentralnummer.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Lysosomale Speicherkrankheiten (Lysosomal Storage Disorder, LSD) sind seltene, genetisch bedingte Störungen der lysosomalen Funktion, die eine heterogene Gruppe bilden und mehrere

Organsysteme betreffen können (Ferreira 2017). Insgesamt sind über 50 unterschiedliche LSD bekannt. Lysosomen sind intrazelluläre Organellen, in denen große, potenziell schädliche Substanzen abgebaut werden, sodass deren Bestandteile vom Körper wiederverwendet werden können. Sie katalysieren den Abbau zahlreicher Makromoleküle durch spezifische lysosomale Enzyme (Bajaj 2019). Fehlen diese Enzyme oder ist ihre Aktivität eingeschränkt, akkumulieren unverdaute Substanzen in den Lysosomen und führen zu einer Beeinträchtigung der Zellfunktion (Platt 2018).

Beim Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) handelt es sich um einen genetischen Defekt, der zu einem Mangel an Aktivität der sauren Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase, ASM) führt. Die ASM ist ein Enzym, das die Hydrolyse von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphocholin in den Lysosomen der Zelle katalysiert. Eine zu geringe Aktivität der ASM führt zu einer Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie z. B. in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark (Vlad 2025; Wasserstein 2004). Neben den Kupffer-Zellen sind auch die Hepatozyten der Leber betroffen (Pinto 2021). Bei über 90 % der Patienten führt diese Akkumulation zu einer Vergrößerung der Milz, welche bei nahezu allen Patienten gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie) (McGovern 2017; Mengel 2024). Diese krankhafte Vergrößerung führt im weiteren Verlauf der Erkrankung zur Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Diagnose erfolgt häufig, nachdem der Patient mit den aus der Organvergrößerung resultierenden Symptomen vorstellig wird (McGovern 2008; Pinto 2021).

Entsprechend der beobachteten Symptome kann ASMD in die Typen A und B unterteilt werden. Daneben gibt es noch eine intermediäre Form A/B, die Merkmale von beiden Typen aufweist (Geberhiwot 2023). 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 LSD mit ähnlicher Symptomatik, aber unterschiedlicher Ätiologie, schaffen zu können (Schuchman 2017).

ASMD Typ A wird auch als infantil-neuroviszerale Form bezeichnet, da bei dieser Form der ASMD sowohl viszerale als auch neurologische Symptome auftreten. ASMD Typ A manifestiert sich bereits im Säuglingsalter. Die viszeralen Symptome unterscheiden sich nicht grundlegend von anderen Formen der ASMD und umfassen meist eine Hepatosplenomegalie. Abnormale Laborwerte, wie z. B. erhöhte Leberenzyme, Dyslipidämie oder Thrombozytopenie werden ebenfalls häufig beobachtet (McGovern 2017; Mengel 2024). Obwohl die viszeralen Symptome bei ASMD Typ A wesentlich ausgeprägter sein können als bei den anderen Formen, stehen bei ASMD Typ A die neurologischen Symptome im Vordergrund. Sie treten nach einer kurzen Phase der normalen Entwicklung im Alter von wenigen Monaten auf. Es kommt zu einer schnellen Neurodegeneration, sodass die Kinder bereits erlernte Fähigkeiten wieder verlieren und noch vor Erreichen des 3. Lebensjahres versterben (McGovern 2017). Die Patienten leiden oft unter durch Aspiration ausgelöste sekundäre Atemwegsinfekte. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ A ist Lungenversagen (Cassiman 2016; McGovern 2017; Schuchman 2017).

Bei ASMD Typ B, der chronisch-viszeralen Form, ist das zentrale Nervensystem (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 (McGovern 2017). Das erste auffällige Krankheitszeichen ist oftmals die Hepatosplenomegalie. Die Patienten weisen, wie bei ASMD Typ A, häufig abnormale Laborparameter, wie z. B. eine Thrombozytopenie, erhöhte Leberenzyme und ein pathologisches Lipidprofil auf. In vielen Fällen kommen im Verlauf der Erkrankung Lebererkrankungen sowie interstitielle Lungenerkrankungen hinzu. Die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit ASMD Typ B sind Leberversagen und Atemwegserkrankungen (Cassiman 2016; Mengel 2024). ASMD Typ B wirkt sich ebenfalls auf das Wachstum aus: Im Kindes- und insbesondere im Jugendalter werden Wachstumsverzögerungen beobachtet (Geberhiwot 2023). Dennoch erreichen die meisten erwachsenen Patienten eine Körpergröße im unteren Normalbereich (Geberhiwot 2023; McGovern 2017).

ASMD Typ A/B, auch chronisch-neuroviszerale Form genannt, stellt eine intermediäre Ausprägung zwischen der infantil-neuroviszeralen und der chronisch-viszeralen Form dar. Die chronisch-viszeralen Symptome entsprechen weitgehend denen des Typs B und umfassen vor allem Hepatosplenomegalie sowie Lungen- und Lebererkrankungen (Cassiman 2016). Kinder mit ASMD Typ A/B zeigen zunächst einige Jahre der normalen Entwicklung, bevor eine Neurodegeneration eintritt, welche jedoch deutlich langsamer voranschreitet als bei Typ A. Das Ausmaß der neurologischen Beeinträchtigung variiert erheblich und reicht von milder Muskelhypotonie oder Hyporeflexie bis hin zu gravierenden motorischen Einbußen und kognitivem Abbau (McGovern 2017). Die Überlebenszeit ist im Vergleich zu ASMD Typ B reduziert: Einige Patienten erreichen das Jugend- oder frühe Erwachsenenalter, die Mehrheit verstirbt jedoch bereits im Kindesalter (Mengel 2024). Die 3 häufigsten Todesursachen bei Patienten mit chronisch-viszeralem ASMD sind Atemwegserkrankungen, Neurodegeneration und Lebererkrankungen (Cassiman 2016; Mengel 2024). Da die neurologischen Symptome stark variieren können, sind die Grenzen zwischen Typ A, Typ A/B und Typ B häufig fließend. Dies unterstreicht, dass ASMD eher als Kontinuum zwischen den beiden Extremformen Typ A und Typ B zu verstehen ist (Wasserstein 2006).

ASMD wird autosomal-rezessiv vererbt und ist auf Mutationen des *Sphingomyelin Phosphodiesterase 1* (*SMPD1*)-Gens, welches für die ASM codiert, zurückzuführen (Schuchman 2017; Wasserstein 2004). Aktuell sind über 180 Mutationen innerhalb des *SMPD1*-Gens bekannt, die für die Entstehung von ASMD Typ A, B und A/B verantwortlich sind (Schuchman 2017). Studien haben gezeigt, dass 3 Mutationen (R496, L302P und fsP330) für etwa 90 % der Fälle von ASMD Typ A bei aschkenasischen Juden ursächlich sind (Tirelli 2024). Nicht-jüdische Typ-A-Patienten hingegen zeigen variable Mutationen im *SMPD1*-Gen (Simonaro 2002).

Der chronisch-viszerale Typ B wird u. a. von der Mutation $\Delta R608$ verursacht. Es hat sich gezeigt, dass verschiedene Mutationen und bestimmte Kombinationen von Mutationen (homozygot vs. heterozygot) einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, wie z. B. das

Einsetzen oder die Schwere der Symptome, haben. So kann bei Vorliegen mindestens einer Kopie der Mutationen L137P, A196P oder R474W ein milderer Verlauf von ASMD Typ B beobachtet werden (Simonaro 2002; Tirelli 2024). Für das Auftreten des chronisch-neuroviszeralen Typs A/B wurde als Ursache u. a. die Mutation Q292K identifiziert (Schuchman 2017). Im Allgemeinen ist es jedoch nicht immer möglich, vom Vorliegen einer Mutation auf das entstehende Krankheitsbild zu schließen.

Bis zur Zulassung von Olipudase alfa gab es keine für die Behandlung von ASMD zugelassenen Arzneimittel. Ebenso existierten keine spezifischen Behandlungen, welche die Krankheit ursächlich beeinflussen oder deren Progression verlangsamen können. Stattdessen standen nur palliative und unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung zur Verfügung (Wasserstein 2019).

Olipudase alfa ist als Enzymersatztherapie bei ASMD zugelassen und stellt die erste ursächliche Behandlungsoption für ASMD-Patienten dar. Da es nicht zu erwarten ist, dass Olipudase alfa die Blut-Hirn-Schranke passiert, umfasst die Zulassung die Behandlung von Manifestationen der ASMD außerhalb des ZNS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B (Wasserstein 2015).

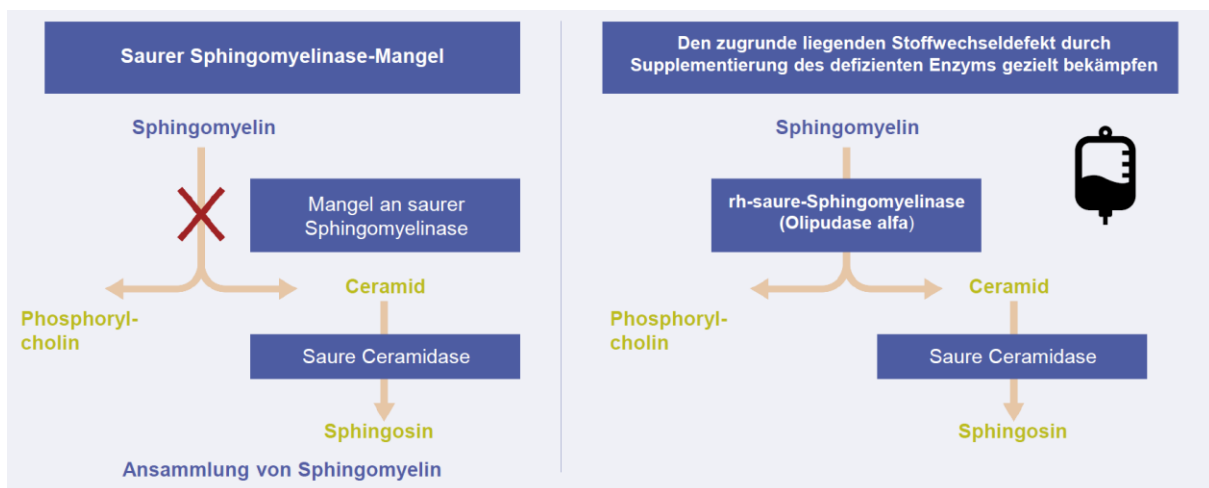


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Olipudase alfa

Rh: Rekombinante humane.

Quelle: Eigene Darstellung

Olipudase alfa ist eine rekombinante humane ASM, die in Chinese Hamster Ovary (CHO)-Zellen exprimiert wird. Das entstehende Genprodukt behält seine enzymatische Aktivität und weist das lysosomale Lokalisationssignal des nativen Proteins auf. Studien haben gezeigt, dass lysosomale Hydrolasen wie ASM in der Zelle über Mannose- oder Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren in die Lysosomen gelangen. Diese Rezeptoren finden sich auch an der Zellmembran, so dass Olipudase alfa über diese in die Zelle aufgenommen und durch Endozytose in die Lysosomen transportiert werden kann (Parenti 2013). Durch den Ersatz des fehlenden Enzyms kann das in den Zellen der Organe angereicherte Sphingomyelin abgebaut

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

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

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

Das Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von *Xenpozyme*[®] entnommen (Sanofi 2026).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Angabe des Anwendungsgebietes wurden der Fachinformation von *Xenpozyme*[®] entnommen. Für die Beschreibung der ASMD und des Wirkmechanismus von Enzyersatztherapien wurden über eine Recherche in der Datenbank MEDLINE adäquate Publikationen identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bajaj L., Lotfi P., Pal R. et al. *Lysosome biogenesis in health and disease*. Journal of neurochemistry 2019; 148(5): 573–589. <https://doi.org/10.1111/jnc.14564>.
2. Cassiman D., Packman S., Bembi B. et al. *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*. Mol Genet Metab 2016; 118(3): 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.001>.
3. Ferreira C. R. und Gahl W. A. *Lysosomal storage diseases*. Translational science of rare diseases 2017; 2(1-2): 1–71. <https://doi.org/10.3233/TRD-160005>.
4. Geberhiwot T., Wasserstein M., Wanninayake S. et al. *Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B)*. Orphanet J Rare Dis 2023; 18(1): 85. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>.
5. McGovern M. M., Avetisyan R., Sanson B. J. et al. *Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)*. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(41): 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
6. McGovern M. M., Wasserstein M. P., Giugliani R. et al. *A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B*. Pediatrics 2008; 122(2): e341-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3016>.
7. Mengel E., Muschol N., Weinhold N. et al. *A retrospective study of morbidity and mortality of chronic acid sphingomyelinase deficiency in Germany*. Orphanet J Rare Dis 2024; 19(1): 161. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03174-1>.
8. Parenti G., Pignata C., Vajro P. et al. *New strategies for the treatment of lysosomal storage diseases (review)*. Int J Mol Med 2013; 31(1): 11–20. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1187>.
9. Pinto C., Sousa D., Ghilas V. et al. *Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective*. International journal of molecular sciences 2021; 22(23): 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms222312870>.
10. Platt F. M., d'Azzo A., Davidson B. L. et al. *Lysosomal storage diseases*. Nature reviews. Disease primers 2018; 4(1): 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *Fachinformation Xenpozyme® 4 mg/20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2026* 2026 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Schuchman E. H. und Desnick R. J. *Types A and B Niemann-Pick disease*. Mol Genet Metab 2017; 120(1-2): 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>.
13. Simonaro C. M., Desnick R. J., McGovern M. M. et al. *The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations*. Am J Hum Genet 2002; 71(6): 1413–1419. <https://doi.org/10.1086/345074>.
14. Tirelli C., Rondinone O., Italia M. et al. *The Genetic Basis, Lung Involvement, and Therapeutic Options in Niemann-Pick Disease: A Comprehensive Review*. Biomolecules 2024; 14(2): 1–21. <https://doi.org/10.3390/biom14020211>.
15. Vlad R. M., Dobritoiu R. und Pacurar D. *From Genes to Treatment: Literature Review and Perspectives on Acid Sphingomyelinase Deficiency in Children*. Diagnostics (Basel, Switzerland) 2025; 15(7): 1–21. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15070804>.

16. Wasserstein M., Dionisi-Vici C., Giugliani R. et al. *Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)*. Molecular genetics and metabolism 2019; 126(2): 98–105.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.014>.
17. Wasserstein M. P., Aron A., Brodie S. E. et al. *Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease*. J Pediatr 2006; 149(4): 554–559. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.06.034>.
18. Wasserstein M. P., Desnick R. J., Schuchman E. H. et al. *The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study*. Pediatrics 2004; 114(6): e672-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0887>.
19. Wasserstein M. P., Jones S. A., Soran H. et al. *Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency*. Mol Genet Metab 2015; 116(1-2): 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.013>.