

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olipudase alfa (Xenpozyme®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Manifestationen eines Mangels an saurer
Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency,
ASMD)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	106
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	110
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	114

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	115
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Suchbegriffe zur orientierenden Literaturrecherche	28
Tabelle 3-2: Übersicht über Publikationen zur Schätzung der Prävalenz der ASMD	29
Tabelle 3-3: Hochrechnung der Patientenzahlen in Deutschland	34
Tabelle 3-4: Ergebnisse zur Prävalenz der ASMD in Deutschland	36
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-6: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-7: Prognose der GKV-Zielpopulation mit ASMD über 5 Jahre.....	39
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-11: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kleinkindern (0 – < 6 Jahre)	53
Tabelle 3-12: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kindern (6 – < 12 Jahre)	55
Tabelle 3-13 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Jugendlichen (12 – < 18 Jahre)	57
Tabelle 3-14 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Erwachsenen	59
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	70
Tabelle 3-21: Gegenüberstellung der Gewichtsangaben je Altersgruppe aus Mikrozensus und ASMD-Studien	73
Tabelle 3-22: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kleinkindern (0 – < 6 Jahre) im 1. Behandlungsjahr.....	75
Tabelle 3-23: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kindern (6 – < 12 Jahre) im 1. Behandlungsjahr	76

Tabelle 3-24: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) im 1. Behandlungsjahr.....	77
Tabelle 3-25: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Erwachsenen im 1. Behandlungsjahr.....	78
Tabelle 3-26 Dosissteigerung bei Erwachsenen.....	86
Tabelle 3-27: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen.....	86
Tabelle 3-28: <i>Xenpozyme</i> [®] -Dosierungsempfehlungen für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche nach einer oder mehreren versäumten Dosen.....	88
Tabelle 3-29: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten	90
Tabelle 3-30: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen	90
Tabelle 3-31: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mit <i>Xenpozyme</i> [®] behandelten Patienten in der gepoolten Analyse der klinischen Studien	95
Tabelle 3-32: Empfohlene Volumina für die Infusion.....	101
Tabelle 3-33: Maßnahmen zur Risikominimierung	107
Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	110
Tabelle 3-35: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	116

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Antikörper gegen das Arzneimittel (Anti-Drug Antibody)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ASM	Saure Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase)
ASMD	Mangel an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency)
<i>ASMKO</i>	<i>ASM-Knock-Out</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
DBS	Dried Blood Spot
DL _{CO}	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bemessungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
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.

Abkürzung	Bedeutung
GBA	β-Glukozerebrosidase
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HDL	High-Density Lipoprotein
IAR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Associated Reaction)
Ig	Immunglobulin
IU	International Unit
LDL	Low-Density Lipoprotein
LSD	Lysosomale Speicherkrankheit (Lysosomal Storage Disease)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NBS	Neugeborenen-Screening
<i>NPC</i>	<i>NPC Intracellular Cholesterol Transporter</i>
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PRIME	PRiority MEdicines
PSUR	Periodischer Sicherheitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	Sphingomyelin
<i>SMPD1</i>	<i>Sphingomyelin Phosphodiesterase 1</i>
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung (Upper Limit of Normal)
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
vLDL	very-Low-Density Lipoprotein
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

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

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

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des 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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Olipudase alfa mit dem Handelsnamen *Xenpozyme*® in der Anwendung als Enzymersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B. Sanofi verwendet im Dossier für das Anwendungsgebiet (AWG) folgende Kurzbezeichnung: Behandlung der ASMD bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten.

Am 19. September 2001 erteilte die Europäische Kommission auf Empfehlung des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) erstmalig die Orphan-Drug-Designation für Olipudase alfa zur Behandlung der ASMD Typ B (im Original-Dokument: Niemann-Pick-Krankheit Typ B) (EU/3/01/056) (EMA 2009). Im Oktober 2016 befürwortete das COMP die Orphan-Drug-Designation auf alle Typen von ASMD (im Original-Dokument: Niemann-Pick-Krankheit) zu erweitern (EMA 2016). Die Europäische Kommission hat dieser Erweiterung am 05. Dezember 2016 zugestimmt (EUROPÄISCHE KOMMISSION 2016). Am 18. Mai 2017 stimmte der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Aufnahme von Olipudase alfa in das PRiority MEDicines (PRIME)-Programm der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zu, welches die Entwicklung von Arzneimitteln für AWG mit ungedecktem therapeutischen Bedarf (unmet medical need) fördert (EMA 2017). Das COMP bestätigte den Orphan-Drug-Status am 23. Mai 2022 (EMA 2022a; EMA 2022b).

Aufgrund der Überschreitung der Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V legt Sanofi ein vollständiges Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß Kapitel 5 § 5 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vor (G-BA 2026).

Der G-BA bestimmte „Best Supportive Care“ (BSC) als zVT. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA 2025). Sanofi weist den Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC anhand der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) ASCEND nach. Die Studie bildet BSC anhand des Komparators Placebo + symptomatische Behandlung ab.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 11. Juni 2025 ein Beratungsgespräch mit dem 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 zVT festgelegt:

- Best Supportive Care (BSC)

Für die Behandlung von ASMD außerhalb des 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 AWG (Geberhiwot 2023). Das Konsenspapier empfiehlt neben der kausalen Therapie mit Olipudase alfa symptomatische und palliative Maßnahmen, die Ärzte je nach Schwere der Erkrankung individuell bei jedem Patienten auswählen können (Geberhiwot 2023). Entscheidend ist jedoch, dass keine dieser supportiven Maßnahmen die zugrundeliegende Pathophysiologie adressiert, den progressiven Krankheitsverlauf aufhalten oder die kontinuierliche Akkumulation von Sphingomyelin verhindern kann. Die Versorgung vor der Zulassung von Olipudase alfa beschränkte sich ausschließlich auf die symptomatische Behandlung von Folgeerscheinungen, ohne die Krankheitsursache – den Enzymmangel – zu beeinflussen. Dies unterstreicht den fundamentalen Unterschied zwischen der kausalen Enzymersatztherapie mit Olipudase alfa und der rein symptomorientierten BSC. Als zu bewertender Wirkstoff kommt Olipudase alfa selbst nicht als zVT in Betracht. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurde daher für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD außerhalb des ZNS mit Typ A/B oder Typ B BSC als zVT für Olipudase alfa vom G-BA bestimmt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen zu Olipudase alfa wurden der Fachinformation von Xenpozyme® und den Dokumenten zum Beratungsgespräch des G-BA vom 11. Juni 2025 entnommen (G-BA 2025; Sanofi 2026). Die Informationen zum Orphan-Drug- und zum PRIME-Status von Olipudase alfa stammen aus den offiziellen Dokumenten, welche auf den

Webseiten der EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>) und der Europäischen Kommission (https://ec.europa.eu/info/index_de) zu finden sind. Des Weiteren wurde ein Konsenspapier internationaler medizinischer Experten zum klinischen Management von ASMD herangezogen (Geberhiwot 2023).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

1. EUROPÄISCHE KOMMISSION. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 5.12.2016 über die Ausweisung des Arzneimittels "Rekombinante menschliche Säure-Sphingomyelinase" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (C(2016)8350 (final))* 2016 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136533/dec_136533_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). *Public summary of positive opinion for orphan designation of recombinant human acid sphingomyelinase for the treatment of Niemann-Pick disease, type B (EMEA/COMP/253/04)* 2009 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/01/056-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-recombinant-human-acid-sphingomyelinase_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Minutes for the meeting on 04-06 October 2016 - 2.3. Amendment of the COMP opinions (EMA/COMP/653816/2016), S. 37 - 38* 2016 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-4-6-october-2016_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). *Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Minutes of the meeting on 15-18 May 2017 - G ANNEX G - G.3. PRIME (EMA/CHMP/262210/2017 Corr), S. 77* 2017 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-15-18-may-2017_en.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Meeting report on the review of applications for orphan designation June 2022 - Re-assessment of orphan designation at time of marketing authorisation 2022a* [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/comp-meeting-report-review-applications-orphan-designation-june-2022_en.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Orphan Maintenance Assessment Report 2022b* [Zugriff: 12.12.2025]. URL:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/xenpozyme-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
7. 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>.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgepräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-083 vom 11.06.2025* [unveröffentlicht]. 2025.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Olipudase alfa (Xenpozyme®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro - 2025-11-A-032 vom 19.01.2026* [unveröffentlicht]. 2026.
 10. 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/>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Überblick

ASMD ist eine ultraseltene, sehr schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, bei der 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. Ein genetischer Defekt verursacht eine verringerte Aktivität der sauren Sphingomyelinase (Acid Sphingomyelinase, ASM). Eine zu niedrige ASM-Aktivität führt zu einer progressiven Akkumulation von Sphingomyelin in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems z. B. in der Leber, Milz und Lunge (Wasserstein 2004). In der Leber sind neben den Kupffer-Zellen auch die Hepatozyten betroffen. Die veränderten Zellen führen bei über 90 % der Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, welche bei nahezu allen Patienten gemeinsam mit einer Vergrößerung der Leber auftritt (Hepatosplenomegalie) (McGovern 2017a; Mengel 2024). Diese krankhafte Vergrößerung und die Akkumulation von Sphingomyelin schädigen das Gewebe und führen im Verlauf der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion. Die Folge sind oft schwerwiegende, teilweise lebensbedrohliche Symptome.

Die Diagnose erfolgt häufig nachdem der Patient mit den aus der Organvergrößerung resultierenden Symptomen vorstellig wird (McGovern 2008). 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. Historisch wurden ASMD Typ A und B auch als Niemann-Pick A bzw. B bezeichnet. Die Bezeichnung ASMD wird allerdings zunehmend bevorzugt, um eine eindeutige Abgrenzung zu Niemann-Pick Typ C – einer lysosomale Speicherkrankheit mit ähnlicher Symptomatik aber unterschiedlicher Ätiologie – zu schaffen (Schuchman 2017). Trotz der Einteilung in 3 Formen der ASMD handelt es sich nicht um 3 eindeutig voneinander abgrenzbare Krankheitsbilder. ASMD Typ A und B müssen vielmehr als Extreme eines Kontinuums betrachtet werden. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten ist nicht immer möglich (McGovern 2017a).

Krankheitsverlauf und Symptome

ASMD Typ A, auch als infantil-neuroviszerale Form bezeichnet, stellt die schwerste Verlaufsform der Erkrankung dar, bei der sowohl neurologische als auch viszerale Symptome auftreten. Im Vordergrund von ASMD Typ A stehen jedoch die neurologischen Krankheitszeichen. Sie manifestieren sich bereits im Säuglingsalter wenige Monate nach einer kurzen Phase der normalen Entwicklung. Es kommt zu einer schnellen Neurodegeneration, sodass die Kinder bereits erlernte Fähigkeiten wieder verlieren. Dies zeigt sich in einem Rückgang von Fähigkeiten in den Bereichen Verhalten, Sprache sowie der Fein- und Grobmotorik. Betroffene Säuglinge zeigen häufig Reizbarkeit, schwere Schlafstörungen und stundenlanges Weinen; diese Symptome sind vermutlich auf die zugrundeliegenden neurologischen Störungen zurückzuführen. Des Weiteren sind progressive Muskelhypotonie und der Verlust der tiefen Sehnenreflexe zu beobachten (McGovern 2017a).

Die viszeralen Symptome unterscheiden sich nicht grundlegend von anderen Formen der ASMD und umfassen meist eine Hepatosplenomegalie. Daneben zeigen die Patienten Gedeihstörungen, welche in einem, durch die fortschreitende Muskelhypotonie verursachten, geschwächten Saugreflex und oft schweren gastrointestinalen Beschwerden begründet sind. Laboruntersuchungen zeigen ebenfalls häufig erhöhte Leberenzyme, Dyslipidämie oder Thrombozytopenie (McGovern 2017a). Die Patienten leiden oft unter sekundären Atemwegsinfekten, die durch das Einatmen von Nahrung, Flüssigkeit oder Erbrochenem ausgelöst werden. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ A ist Lungenversagen (McGovern 2017a; Schuchman 2017). Aufgrund der schweren Erkrankung versterben die Patienten in der Regel noch vor Erreichen des 3. Lebensjahres (McGovern 2017a).

Bei ASMD Typ B, der chronisch-viszeralen Form, ist das ZNS nicht betroffen und die Patienten weisen keine oder kaum neurologische Manifestationen auf. Das Einsetzen der Symptome ist variabel und die Patienten können bis in das höhere Erwachsenenalter (d. h. bis zur 7. Dekade) überleben (McGovern 2017a) – allerdings mit einer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich reduzierten Lebenserwartung (Mengel 2024) und zum Teil erheblichen Krankheitssymptomen, die die Lebensqualität massiv beeinträchtigen. Das erste auffällige Krankheitszeichen ist oftmals die Hepatosplenomegalie. Wie bei ASMD Typ A weisen die Patienten häufig abnormale Laborparameter, wie z. B. eine Thrombozytopenie, erhöhte Leberenzyme und ein pathologisches Lipidprofil auf (verringertes High-Density Lipoprotein [HDL]-Cholesterin bei erhöhtem Low-Density Lipoprotein [LDL]-Cholesterin und very-Low-Density Lipoprotein [vLDL]-Cholesterin sowie erhöhte Triglyzeride). Abnormale Leberfunktionstestwerte und erhöhte Serum-Chitotriosidase werden ebenfalls beobachtet. Patienten entwickeln bereits in jungen Jahren kardiovaskuläre Beschwerden wie Koronararterien- oder Herzklappenerkrankungen (McGovern 2017a). Die reduzierte Thrombozytenzahl verursacht häufiger Blutungen und viele Patienten berichten über wiederkehrendes Nasenbluten oder Blutergüsse (McGovern 2017a). Mit Fortschreiten der Erkrankung kommen bei vielen Patienten Lebererkrankungen sowie interstitielle Lungenerkrankungen hinzu. Leberversagen bildet gemeinsam mit Atemwegserkrankungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit ASMD Typ B (Cassiman 2016; Mengel 2024).

Häufig ist bei ASMD Typ B auch das Skelett betroffen, was sich u. a. durch Knochen- und Gelenkschmerzen bemerkbar macht (Schuchman 2017). Außerdem finden sich in der medizinischen Vorgeschichte von fast 20 % der Patienten ein oder mehrere Knochenbrüche und die meisten erwachsenen Patienten leiden unter Osteopenie (herabgesetzte Knochendichte, Vorstufe der Osteoporose) oder Osteoporose (McGovern 2017a). Somit hat ASMD bei Kindern und Jugendlichen Auswirkungen auf das Wachstum. Die meisten Patienten erreichen zwar im Regelfall eine Körpergröße im unteren Normalbereich, dennoch zeigen Kinder und besonders Jugendliche Wachstumsverzögerungen. Zudem zeigt sich bei jugendlichen Patienten häufig ein verzögertes Einsetzen der Pubertät. Das Erreichen einer Körpergröße im unteren Normalbereich deutet daraufhin, dass der Wachstumsrückstand im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter möglicherweise aufgeholt wird (McGovern 2017a).

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 (Cassiman 2016; Mengel 2024). 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. Der Grad der neurologischen Beeinträchtigung ist variabel und reicht von leichter Muskelhypotonie oder Hyporeflexie bis zum Verlust der Motorik und zunehmender kognitiver Beeinträchtigung (McGovern 2017a). Die Überlebenszeit ist im Vergleich zu ASMD Typ B reduziert. Zwar erreichen manche Patienten das Jugend- oder frühe Erwachsenenalter, die meisten versterben allerdings bereits im Kindesalter (Mengel 2024). Atemwegserkrankungen, Neurodegeneration und Lebererkrankungen verursachen die meisten Todesfälle bei Patienten mit chronisch-neuroviszeraler ASMD (Cassiman 2016). Der Übergang zwischen ASMD Typ A und A/B sowie der zwischen Typ B und A/B ist aufgrund der Variabilität der neurologischen Manifestationen oft nicht eindeutig. Dies verdeutlicht noch einmal, dass ASMD als ein Kontinuum zwischen den Extremen Typ A und Typ B angesehen werden muss (Wasserstein 2006).

Einschränkungen der Lebensqualität

Die Lebensqualität ist bei allen Patienten mit ASMD, je nach Krankheitslast und Symptomschwere, durch die multisystemischen Manifestationen der Erkrankung potenziell erheblich eingeschränkt. Patienten mit ASMD Typ A und deren Familienangehörige leiden durch die Schwere der Erkrankung auf physischer und emotionaler Ebene. Die erkrankten Kinder können oft nicht schlafen, weinen viel und lange und müssen häufig erbrechen (McGovern 2017a). Patienten mit Typ A/B und B können nur begrenzt körperlich aktiv sein und werden häufig sozial isoliert. Die Hepatosplenomegalie und die damit verbundenen Gefahr einer Milzruptur schränken gerade Kinder bei Aktivitäten wie Spielen oder Sport beträchtlich ein (McGovern 2017a). Jugendliche erfahren wegen der sichtbaren Auswirkungen der Erkrankung, wie das durch die Hepatosplenomegalie vergrößerte Abdomen oder die Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen, oft Ablehnung durch Gleichaltrige (McGovern 2017a). Auch erwachsene Patienten sind von einer eingeschränkten Lebensqualität betroffen: Sie berichten ebenfalls von sozialer Isolation aufgrund von chronischer Fatigue und

Energielosigkeit sowie psychischer Belastung durch Angst, Unsicherheit und Frustration aufgrund der Erkrankung (McGovern 2017a; Morsy 2025). Ohne Therapie sind die Patienten in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit deutlich eingeschränkt und können nur eingeschränkt oder gar nicht an sportlichen Aktivitäten, dem Schul- oder Berufsleben sowie am sozialen Alltag teilnehmen (Morsy 2025).

Ursachen der ASMD

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). Über 180 Mutationen innerhalb des *SMPD1*-Gens sind bekannt, die ASMD Typ A, B und A/B verursachen (Schuchman 2017). Dabei handelt es sich u. a. um Missense-, Nonsense- und Frameshift-Mutationen sowie Veränderungen an Spleißstellen (Wasserstein 2025). Da es sich um eine rezessive Erkrankung handelt, müssen auf beiden Allelen Mutationen vorliegen, um eine ASMD-Erkrankung hervorzurufen. Dies hat zur Folge, dass es aufgrund der Vielzahl von möglichen Kombinationen nicht immer möglich ist, vom vorliegenden Genotyp auf den Phänotyp zu schließen. Dennoch wurden einige Mutationen und Mutationskombinationen entdeckt, die zu bestimmten Ausprägungsformen der ASMD führen (Wasserstein 2025).

Es erweisen sich 3 Mutationen (R496, L302P und fsP330) für etwa 90 % der Fälle von ASMD Typ A bei aschkenasischen Juden als ursächlich. 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 Δ R608 verursacht. Bestimmte Kombinationen von Mutationen (homozygot vs. heterozygot) haben einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, wie z. B. das Einsetzen oder die Schwere der Symptome. So kann bei Vorliegen mindestens einer Kopie der Mutationen L137P, A196P oder R474W ein milderer Verlauf von ASMD Typ B beobachtet werden. Die Mutationen H421Y und K576N wiederum werden mit einer früh einsetzenden, schwereren Ausprägung von Typ B, die ausschließlich bei Patienten aus Saudi-Arabien gefunden wurde, in Verbindung gebracht (Simonaro 2002). Für das Auftreten des chronisch-neuroviszeralen Typs A/B wurde als Ursache u. a. die Mutation Q292K identifiziert (Schuchman 2017).

Die meisten Patienten weisen individuelle Kombinationen von Mutationen auf. Dies führt auch dazu, dass in Neugeborenen-Screenings (NBS) immer wieder neue Genotypen entdeckt werden, diese aber keine Rückschlüsse auf die mögliche Ausprägung einer ASMD-Erkrankung zulassen bzw. es nicht vorhergesagt werden kann, ob der Träger erkranken wird (Kingma 2015).

Pathogenese

Bei ASMD-Patienten kommt es zu einer Akkumulation von Sphingomyelin – einem Lipid aus der Gruppe der Phospholipide und Sphingolipide – in den Lysosomen der Zellen. Sphingomyelin ist ein Hauptbestandteil von Zellmembranen und eines der wesentlichen Phospholipide der Myelinscheiden. ASM katalysiert die Hydrolyse von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphocholin in den Lysosomen der Zelle. Unter Zellstress wird die ASM zur äußeren Schicht der Zellmembran transportiert, wo sie ebenfalls Sphingomyelin zu Ceramid

hydrolysiert. Durch die darauffolgende Umstrukturierung der Lipid Rafts werden nachgeschaltete Signalkaskaden (downstream signaling events) aktiviert. Lipid-Anomalien in der Plasmamembran und den Lysosomen sowie den daraus resultierenden Anomalien in den nachgeschalteten Signalkaskaden verursachen vermutlich zumindest teilweise die Manifestationen bei ASMD-Patienten (Schuchman 2017).

Betroffen von der Sphingomyelin-Akkumulation sind vor allem die Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems, insbesondere in der Leber, der Milz, den Lymphknoten, der Nebennierenrinde, der Atemwege und dem Knochenmark (Schuchman 2017). Zusätzlich wurde die Anreicherung von Sphingomyelin in weiteren Zelltypen beobachtet, wie z. B. in Hepatozyten, in dermalen Fibroblasten, in vaskulären Endothelzellen, in vaskulären glatten Muskelzellen, in Zellen des Perineurium und in Schwann'schen Zellen (Schuchman 2017). Die betroffenen Zellen sind stark vergrößert und werden auch als Schaumzellen (foam cells) bezeichnet. Einige dieser Zellen weisen Pigmentierungen auf, welche für die Anwesenheit von Ceroid (pathologische, wachstartige Zelleinschlüsse) sprechen. Unter dem Elektronenmikroskop sind häufig lamellenartige, myelinähnliche Gebilde zu sehen. Bei allen ASMD-Patienten sind Milz, Leber und Lunge die am stärksten durch die Akkumulation des Sphingomyelins beeinträchtigten Organe (Schuchman 2017).

Im Laufe der Erkrankung kommt es bei fast allen Patienten aufgrund einer Infiltration mit Schaumzellen zu einer krankhaften Vergrößerung der Milz, welche regelhaft massive Ausmaße annimmt (mehr als das 20-Fache des Normalvolumens) (Wasserstein 2019a, 2019a). Das Ausmaß der Splenomegalie ist repräsentativ für den Grad der Sphingomyelinlast im gesamten Körper und damit für die Krankheitsschwere (McGovern 2013). In der Folge der Vergrößerung kommt es zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion, deren Auswirkungen z. B. die Entwicklung eines Hypersplenismus mit sekundärer Thrombozytopenie oder ein Milzinfarkt sein können (Wasserstein 2025).

In der Leber von ASMD-Patienten finden sich ebenfalls Schaumzellen. Hier sind die Kupffer-Zellen und Hepatozyten sowie das Gallengangsepithel betroffen. Bei vielen Patienten liegt daher sowohl eine Hepatomegalie als auch eine Splenomegalie vor (Hepatosplenomegalie), wobei die Splenomegalie der Hepatomegalie vorausgeht (McGovern 2017b). Bei *ASM-Knock-Out (ASMKO)*-Mäusen kommt es durch die fehlende ASM-Aktivität zu einer Überexpression von Cathepsin B und die Entstehung einer Leberfibrose wird gefördert. Leberbiopsien bei erwachsenen ASMD-Patienten konnten ebenfalls zeigen, dass häufig Leberfibrosen in unterschiedlichem Ausmaß vorliegen (Schuchman 2017).

In der Lunge führt die progressive Akkumulation von Sphingomyelin mit Fortschreiten der Erkrankung zu einer interstitiellen Lungenerkrankung mit zunehmender Beeinträchtigung der Atemfunktion und der körperlichen Belastbarkeit. Der Zeitpunkt des Auftretens und die Schwere der Lungenerkrankung bei ASMD-Patienten ist sehr variabel. Die Lungenerkrankung stellt eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei ASMD dar und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten erheblich. Ausgelöst wird sie vermutlich durch mit Sphingomyelin überladenen Alveolarmakrophagen, die in den Alveolarräumen und -septen, den Bronchialwänden und der Pleura akkumulieren. Dies führt zu einer fortschreitenden

Verringerung des Lungenvolumens und zu einem eingeschränkten Gasaustausch (Cassiman 2016). Des Weiteren tragen eine Infiltration der Atemwege durch inflammatorische Zellen, ein abnormaler Surfactant-Katabolismus und eine abnormale Surfactant-Zusammensetzung zur krankhaften Veränderung der Lunge bei (McGovern 2013; Schuchman 2017).

Das Gehirn von Patienten mit ASMD Typ A ist in der Regel atrophiert. Die Ganglienzellen sind geschwollen und haben ein bleiches und vakuolisiertes Cytoplasma. Es kommt zum Verlust von Zellen in der Groß- und Kleinhirnrinde, zu Gliosen (erhöhte Anzahl von Gliazellen in einem geschädigten Bereich des ZNS oder Gehirns) in der grauen und der weißen Substanz, sowie zu bereichsweiser Demyelinisierung der weißen Substanz. Des Weiteren finden sich Schaumzellen auch in den Geweben der weichen Hirnhäute, dem Endothel und den perivaskulären Räumen der zerebralen Blutgefäße. Weitere morphologische Veränderungen betreffen die Basalganglien, den Hirnstamm, das Rückenmark und die Ganglien des vegetativen Nervensystems. Über Veränderungen im Gehirn von Patienten mit Typ B ist wenig bekannt (Schuchman 2017).

Diagnose

Die sichere Diagnose von ASMD wird mittels einer Kombination aus Genanalyse, Bestimmung der ASM-Aktivität und der Betrachtung von Symptomen gestellt (McGovern 2017b; Wasserstein 2025). Wie bereits beschrieben, liegt keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation vor, sodass das alleinige Vorhandensein einer *SMPD1*-Mutation, wie sie z. B. im Rahmen eines NBS entdeckt werden könnte, für die Diagnosestellung meist nicht ausreicht. Allerdings sind auch einzelne Symptome oft nicht ausreichend, um Differenzialdiagnosen ausschließen zu können. So ist ASMD z. B. nicht die einzige lysosomale Speicherkrankheit (Lysosomal Storage Disease, LSD) bei der Hepatosplenomegalie ein bedeutendes Krankheitszeichen ist. Sie tritt z. B. ebenfalls bei Morbus Gaucher auf, einer LSD, bei der eine Mutation im Gen der β -Glukozerebrosidase (GBA) vorliegt. Eine eindeutige Differenzialdiagnose zwischen ASMD und Morbus Gaucher wird mittels biochemischer oder genetischer Analyse gestellt (Wasserstein 2025).

Bei Patienten mit Verdacht auf ASMD sollte zunächst die Aktivität der ASM mittels eines Enzymassays bestimmt werden. Parallel dazu sollte auch die Aktivität der GBA bestimmt werden, um Morbus Gaucher ausschließen zu können (McGovern 2017b). Bei einer Restaktivität der ASM von weniger als 10 % (im Vergleich zu Kontrollen) kann die Diagnose von ASMD als bestätigt angesehen werden (Wasserstein 2025). Da die biochemische Analyse nur das Vorliegen einer ASMD, nicht aber die Ausprägung (Typ A, B oder A/B) bestätigen kann, kann eine Genanalyse einen Hinweis auf die vorliegende Ausprägung liefern. Mittels Sequenzanalyse des *SMPD1*-Gens wird versucht, intragenische Deletionen/Insertionen sowie Missense-, Nonsense- und Spleißstellenmutationen zu detektieren. Wenn nur eine oder keine Mutation entdeckt wurde, kann im nächsten Schritt eine Deletions- oder Duplikationsanalyse durchgeführt werden, um gezielt nach Deletionen oder Duplikationen von Exonen und ganzen Genen zu suchen. Bei Patienten mit bestimmter ethnischer Abstammung (nordafrikanische, saudi-arabische oder türkische Herkunft sowie aschkenasische Juden) kann die Analyse auf bestimmte pathogene Mutationen fokussiert werden (Wasserstein 2025). Liegen auf beiden

Allelen bekannte, pathogene Mutationen vor, können möglicherweise Aussagen über den potenziellen Verlauf und die Schwere der Erkrankung getroffen werden (Genotyp-Phänotyp-Korrelation, siehe Abschnitt Ursachen der ASMD). Auch wenn die Bestimmung der ASM-Restaktivität die bevorzugte Methode zur Diagnosestellung und zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen darstellt, kann eine Multi-Gen-Panel-Sequenzierung oder ein Genomtest in Betracht gezogen werden. Bei der Multi-Gen-Panel-Sequenzierung werden gleich mehrere Gene auf pathogene Varianten untersucht. Dies könnte im Fall von ASMD z. B. *SMPD1*, *GBA* (Morbus Gaucher), *NPC* (*Intracellular Cholesterol Transporter*) *1* und *NPC2* (Niemann-Pick Typ C) einschließen (Wasserstein 2025).

Im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ist relevant, dass ASMD derzeit nicht Teil des erweiterten NBS ist und somit nur bei begründetem Verdacht auf ASMD eine Analyse der Enzymaktivität oder eine Genanalyse durchgeführt werden darf. Dies ist in der Richtlinie des G-BA über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (der sog. Kinder-Richtlinie) festgelegt (G-BA 2024). In anderen europäischen Ländern sowie in Teilen der USA werden NBS auf ASMD und weitere LSD durchgeführt (Burton 2017; Wasserstein 2019b; Wittmann 2012). Hierbei kommt der Trockenbluttest ([Dried Blood Spot, DBS]-Test) zur Anwendung, bei dem mit wenigen Tropfen Blut des Neugeborenen zunächst ein Enzymassay zur Feststellung der Enzymaktivität durchgeführt wird. Im Anschluss daran können weitere biochemische oder genetische Analysen zur Bestätigung der Diagnose und/oder Bestimmung des Genotyps folgen (Wasserstein 2019b; Wasserstein 2025). Im Rahmen einer Diagnostikinitiative in Deutschland wird es Ärzten ermöglicht, bei Verdacht auf eine seltene lysosomale Speichererkrankung (u. a. ASMD) die Aktivitätsmessung des jeweils betroffenen Enzyms per DBS-Test durchzuführen.

Therapie

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

Lebererkrankung/-funktionsstörung

Die Folgen einer mit einer ASMD verbundenen Lebererkrankung können mit Arzneimitteln behandelt werden. So können bei einem Aszites z. B. Diuretika und bei einer Koagulopathie Vitamin K zum Einsatz kommen (Wasserstein 2025). Bei Patienten mit Ösophagusvarizen (Krampfadern der Speiseröhre), die eine Folge eines erhöhten Pfortaderdruckes sind, können Betablocker zur Vermeidung von Blutungen gegeben werden (Wasserstein 2019a). Es wird außerdem die Impfung gegen Virus-Hepatitis A und B empfohlen (Wasserstein 2019a). Kommt es in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu einem Leberversagen aufgrund von ASMD kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025).

Splenomegalie

Bei stark vergrößerter Milz und daraus resultierendem Hypersplenismus kann eine partielle Splenektomie durchgeführt werden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Eine totale Splenektomie ist nicht indiziert, da sich gezeigt hat, dass dies zur Exazerbation der Lungenerkrankung führen kann (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Da die Möglichkeit einer Milzruptur besteht, sollten Kontaktsportarten vermieden werden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Bei vorliegender Blutungsstörung, z. B. Thrombozytopenie aufgrund von Hypersplenismus, kann bei lebensbedrohlichen Blutungen die Transfusion von Blutprodukten angezeigt sein (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Bei nicht lebensbedrohlichen Blutungen, wie wiederkehrendes oder starkes Nasenbluten können Tamponaden oder Kauterisierung Anwendung finden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025).

Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit symptomatischer Lungenerkrankung kann unterstützend Sauerstoff gegeben werden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Auch der Einsatz von Bronchodilatoren kann in Betracht gezogen werden (Wasserstein 2019a). Lungenspülungen wurden bei einigen Patienten mit variablen Resultaten eingesetzt und werden generell nicht empfohlen (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Alle für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen empfohlenen Schutzimpfungen, wie z. B. Influenza, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* Typ B sollten durchgeführt werden (Wasserstein 2019a). Auftretende Atemwegserkrankungen sollten aggressiv behandelt werden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025).

Kardiovaskuläre Erkrankung

Um die erhöhten Cholesterinwerte bei Hyperlipidämie abzusenken, können erwachsene Patienten mit Statinen behandelt werden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Auch eine entsprechend angepasste Diät kommt in Frage (Wasserstein 2019a). Bei Vorliegen einer Herzklappeninsuffizienz sollte eine Medikation gemäß den entsprechenden kardiologischen Leitlinien durchgeführt werden, aber auch eine operative Reparatur oder Ersatz der erkrankten Herzklappen kann indiziert sein (Wasserstein 2019a). Bei Verengungen und Verschlüssen der Koronararterien werden Stenting oder eine koronararterielle Bypass-Operation (Coronary Artery Bypass Graft) empfohlen (Wasserstein 2019a).

Osteopenie/Osteoporose

Um Osteopenie vorzubeugen, sollte auf entsprechend ausreichend Bewegung geachtet und nach Notwendigkeit Physiotherapie angewandt werden (Wasserstein 2019a). Standardmäßige Ernährungs- und Lebensstilinterventionen sollten eingesetzt werden, um den Knochenverlust so gering, wie möglich zu halten (Wasserstein 2019a). Bei bereits bestehender Osteopenie/Osteoporose können Kalzium und Vitamin D gegeben werden (Wasserstein 2025).

Wachstum/Ernährung

Bei Säuglingen und Kleinstkindern, bei denen die adäquaten Kalorienaufnahme ein Problem darstellt, kann diese durch eine Füttertherapie sichergestellt werden (Wasserstein 2025). Es sollte auf eine dem Wachstum angemessene Kalorienzufuhr geachtet werden (Wasserstein

2019a; Wasserstein 2025). Bei größeren Problemen mit der Ernährung kann der Einsatz einer nasogastralen Sonde oder einer Magensonde in Betracht gezogen werden (Wasserstein 2025).

Neurologische Erkrankungen

Kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer progressiven neurologischen Erkrankung und zu Störungen der neurologischen Entwicklung, sind Physio- und Ergotherapie sowie Entwicklungsförderung angezeigt (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). Bei Patienten, die reizbar sind und an Schlafstörungen leiden, kann der Einsatz von Sedativa in Betracht gezogen werden (Wasserstein 2025).

Zielpopulation

Die Zulassung von Olipudase alfa erstreckt sich auf die Anwendung

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

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

ASMD ist eine ultraseltene, schwere lysosomale Speicherkrankheit, für die vor der Zulassung von Olipudase alfa im Jahr 2022 keine krankheitsmodifizierende Therapieoptionen existierte. Den mit Fortschreiten der Krankheit zunehmenden Einschränkungen und Belastungen der Patienten konnte bis dahin kaum etwas entgegengesetzt werden und Patienten waren ausschließlich auf symptomatische Maßnahmen ohne nachgewiesenen Einfluss auf die Krankheitsprogression angewiesen.

Bereits in der Kindheit wird das Leben der Patienten von der Krankheit bestimmt. Normale Aktivitäten und Unternehmungen werden aufgrund der diversen Symptome zur Belastung. Kinder und Jugendliche berichten davon, dass z. B. aufgrund der eingeschränkten

Lungenfunktion schon die Fahrt mit dem Rad zur Schule eine enorme Anstrengung bedeutet (Pokrzywinski 2021). Darüber hinaus zeigen sich Probleme im schulischen Bereich. Knochen- und Gelenkschmerzen verhindern die Teilnahme am Sportunterricht, gastrointestinale Probleme führen zur sozialen Stigmatisierung und Isolation (Pokrzywinski 2021). Die häufige Wachstumsverzögerung, das sichtbar vergrößerte Abdomen und das späte Erreichen der Pubertät machen betroffene Kinder und Jugendliche häufig zu Opfern von Mobbing und Ausgrenzung (Pokrzywinski 2021). Neben den starken Beeinträchtigungen der Patienten im täglichen Leben ist – insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen – ihre Lebenserwartung stark reduziert (Cassiman 2016; Mengel 2024). Kinder, bei denen sich bereits neurologische Symptome manifestieren und somit ASMD Typ A/B vorliegt, erreichen oftmals nicht das Jugendalter (Cassiman 2016). In einer retrospektiven Kohortenstudie im deutschen Versorgungskontext mit ASMD Typ A/B und Typ B Patienten lag die Gesamtmortalität bei 27,3 %, wobei zwei Drittel der Verstorbenen jünger als 18 Jahre waren und das Sterberisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 21,6-Fache erhöht war (Mengel 2024).

Erreichen die Patienten das Erwachsenenalter, schreitet die Erkrankung ohne kausale Therapie weiter fort. Die Mobilität wird durch die progressive Lungenerkrankung immer weiter reduziert und viele erwachsene ASMD-Patienten sind im Laufe ihres Lebens auf Sauerstoffgabe angewiesen. Erwachsene Patienten berichten auch, dass die stark vergrößerte Milz zu so starken krampfartigen und pochenden Schmerzen führt, dass Schlaf ohne medikamentöse Unterstützung unmöglich wird (Pokrzywinski 2021). Sie haben Probleme bei alltäglichen Aktivitäten, wie z. B. Verrichtungen im Haushalt oder der Kinderbetreuung. Selbst für einfache Dinge, wie Ankleiden oder die Körperpflege, ist oftmals die Unterstützung durch betreuende Personen notwendig. Damit einher geht emotionaler Stress, da die Patienten das Gefühl haben, anderen zur Last zu fallen (Pokrzywinski 2021).

Dieser hohen Krankheitslast konnten Ärzte vor Zulassung von Olipudase alfa als erste und bislang einzige kausale Therapie keine evidenzbasierten und kausalen Therapieoptionen entgegensetzen. Es gab keine für die Behandlung von ASMD zugelassenen Arzneimittel und es existierten keine spezifischen Behandlungen, welche die Krankheit beeinflussen oder deren Fortschreiten verlangsamen können. Es standen nur palliative und unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Behandlung zur Verfügung (siehe Abschnitt Therapie) (Wasserstein 2019a). Invasive bzw. chirurgische Maßnahmen, wie z. B. Lebertransplantation oder (partielle) Splenektomie stellen erst bei weit fortgeschrittener Erkrankung bzw. im Rahmen eines Notfalls (Milzruptur) eine Behandlungsoption dar. Weitere zum Teil invasive Maßnahmen, wie z. B. Lungenspülungen, wurden ohne Erfolg angewandt und sind zudem mit hohen Risiken für den Patienten verbunden (Wasserstein 2019a; Wasserstein 2025). 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 (Wasserstein 2025). Diese mangelnde Evidenzbasis für die bisherigen Behandlungsansätze unterstreicht zusätzlich die Versorgungslücke, die Olipudase alfa als erste kausale und in einer kontrollierten klinischen Studie untersuchte Therapieoption schließt. Somit existierten für Patienten mit ASMD nur individuelle Therapieversuche, die größtenteils

experimentell sind und keinen nachgewiesenen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung und die mit ihr verbundene Symptomlast haben. Therapien, die die Erkrankung ursächlich behandeln können und somit eine langfristige Reduktion oder gar Beseitigung von Symptomen hervorrufen, waren vor der Zulassung von Olipudase alfa nicht verfügbar. Somit war ASMD bislang eine kaum behandelbare und in vielen Fällen tödliche Erkrankung.

Olipudase alfa stellt 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 erstmalig 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. In der zulassungsrelevanten ASCEND-Studie konnte eine klinisch hochrelevante und statistisch signifikante Verbesserung multipler Krankheitsmanifestationen außerhalb des ZNS nachgewiesen werden. Dazu zählen eine signifikante Verringerung der Leber- und der Milzgröße, was eine deutliche Verringerung der Krankheitslast widerspiegelt und für die Patienten eine erhebliche Verbesserung ihrer Alltagsfunktionalität bedeutet. Des Weiteren zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung der interstitiellen Lungenerkrankung und der Lungenfunktion, welche sich in einem bedeutsamen Anstieg der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide, DL_{CO}) manifestierte und mit einer gesteigerten körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der Patienten verbunden war (Wasserstein 2015). Damit ist Olipudase alfa die erste und einzige kausale Therapie, welche die Erkrankung ursächlich adressiert und die Krankheitslast unmittelbar und nachhaltig reduziert. Im Gegensatz zur BSC, die lediglich einzelne Symptome lindern kann, beeinflusst Olipudase alfa den Krankheitsverlauf positiv, verringert die Organschädigung nachhaltig und generiert somit einen relevanten Nutzen für die Patienten. Damit wird erstmals eine kausale Behandlung der zugrundeliegenden Pathophysiologie ermöglicht.

Datenerhebungen aus dem Behandlungsalltag zeigen sowohl für erwachsene als auch für pädiatrische ASMD-Patienten eine signifikante Reduktion der Krankheitslast unter Olipudase alfa (Morsy 2025; Raebel 2024). Interviews mit Patienten und deren Angehörigen zeigen eine generelle Verbesserung der ASMD-assoziierten Symptome nach Beginn der Therapie. Erste klinische Verbesserungen traten im Zeitraum von 3 Wochen bis zu einem Jahr nach Therapiebeginn auf. Einzelne Patienten gaben an, dass sich die Symptome leicht gebessert hätten oder zumindest keine weitere Progression erkennbar war. Die Untersuchungen verdeutlichen einen positiven Einfluss auf die gesundheitliche Situation und die Lebensqualität als eine der bedeutendsten Auswirkungen der Behandlung. Patienten berichteten, sich gesundheitlich stabiler zu fühlen und eine merkliche Verbesserung im Vergleich zur prätherapeutischen Ausgangssituation wahrzunehmen. Es wurden überwiegend deutliche Verbesserungen der Symptome und der alltäglichen Aktivitäten nach Beginn der Behandlung mit Olipudase alfa berichtet. Eine Reduktion von abdominalen Schmerzen sowie weiterer Symptome deutet darauf hin, dass Olipudase alfa wirksam zur Minderung einiger der belastendsten Aspekte der ASMD außerhalb des ZNS beiträgt (Morsy 2025).

Befragungsergebnisse von pädiatrischen ASMD-Patienten und deren Betreuungspersonen zeigen ebenso Verbesserungen aller nicht-neurologischen Manifestationen, einschließlich Fatigue, abdominalen Schmerzen und Wachstumsverzögerung, unter Olipudase alfa. Teilnehmende berichten über positive Effekte auf Energie, körperliche Aktivität und schulische Leistungsfähigkeit. Zudem reduzierte die Therapie emotionale und psychische Belastungen der Betreuungspersonen (Raebel 2024). Sowohl quantitative als auch qualitative Daten aus dem Behandlungsalltag deuten darauf hin, dass Olipudase alfa einen positiven Einfluss auf die physische, emotionale und psychische Gesundheit der Patienten und ihrer Familien hat (Morsy 2025; Raebel 2024).

Zusammenfassend adressiert Olipudase alfa einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf von hoher Relevanz. Olipudase alfa ermöglicht ASMD-Patienten mit Typ A/B oder Typ B erstmalig eine evidenzbasierte kausale Behandlung, die über eine reine Symptomkontrolle hinausgeht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

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

Angaben zur Inzidenz und Prävalenz in der Literatur

Zur Identifikation von Quellen für die Inzidenz und Prävalenz der ASMD wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Da in den öffentlich zugänglichen Quellen (Beschlüsse des G-BA, Veröffentlichungen der Krankenkassen und Daten zum Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich [Morbi-RSA], Daten des Robert Koch-Instituts [RKI] und Krankheitsregister), aus welchen sich spezifische Daten für Deutschland ablesen ließen, keine Informationen zur Prävalenz der ASMD vorliegen, wurden internationale Quellen herangezogen. Es wurde eine Recherche in der Datenbank MEDLINE mit folgenden Suchparametern durchgeführt (Datum der Suche: Oktober 2025):

Tabelle 3-1: Suchbegriffe zur orientierenden Literaturrecherche

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

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

Angaben zur Prävalenz der ASMD

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

Erkrankung wie ASMD. Tabelle 3-2 zeigt eine Übersicht mit Publikationen zur Schätzung der Prävalenz von ASMD.

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

Quelle	Art der Angabe	Region	Zeitraum	Prävalenz pro 100.000 Geburten [95 %-KI]	Anmerkung
Meikle <i>et al.</i> 1999 (Meikle 1999)	Geburtsprävalenz aus 16 Jahren	Australien	1980–1996	0,40 ^{a,b}	Angabe als 1 in 248.000
Poorthuis <i>et al.</i> 1999 (Poorthuis 1999)	Geburtsprävalenz aus 26 Jahren	Niederlande	1970–1996	Gesamt: 0,53 ^a Typ A: 0,40 ^a Typ A/B + B: 0,13 ^a	
Pinto <i>et al.</i> 2004 (Pinto 2004)	Geburtsprävalenz aus 18 Jahren	Portugal	1983–2001	Gesamt: 0,60 ^a Typ A: 0,50 ^a Typ B: 0,10 ^a	Basierend auf Daten aus Nord-portugal
Wittmann <i>et al.</i> 2012 (Wittmann 2012)	k. A.	Ungarn	k. A.	5,00 ^{a,b}	Angabe als 2 in 40.024 Aus NBS
Poupětová <i>et al.</i> 2012 (Poupetová 2010)	Geburtsprävalenz aus 33 Jahren	Tschechien	1975–2008	Gesamt: 0,33 [0,16; 0,61] Typ A: 0,18 ^a Typ A/B + B: 0,15 ^a	
Acuña <i>et al.</i> 2016 (Acuña 2016)	k. A.	Chile	k. A.	2,24 ^{a,b}	Angabe als 1 in 44.690
Burton <i>et al.</i> 2017 (Burton 2017)	Geburtsprävalenz aus 15 Monaten	Illinois, USA	2014–2016	0,91 ^{a,b}	Angabe als 1 in 109.897 Aus NBS
a: Keine Angabe zur statistischen Unsicherheit des Wertes b: Hoch- bzw. Umrechnung auf 100.000 Geburten ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; KI: Konfidenzintervall; NBS: Neugeborenen-Screening.					

In der retrospektiven Studie von Meikle *et al.* analysierten die Autoren die Daten von allen Patienten, welche im Zeitraum von Januar 1980 bis Dezember 1996 in Australien mit LSD diagnostiziert wurden. Es konnten nur 2 Zentren in Australien eine LSD mittels Bestimmung der Enzymaktivität diagnostizieren (National Referral Laboratory Department of Chemical Pathology, Women's and Children's Hospital, Adelaide; Division of Chemical Pathology, Royal Brisbane Hospitals, Brisbane), sodass von einer fast vollständigen Erfassung aller diagnostizierten Fälle ausgegangen wird. Die Anzahl aller prä- und postnatalen Diagnosen

wurde mit der Anzahl der Geburten (bereitgestellt durch das Australian Bureau of Statistics, Canberra) im Studienzeitraum ins Verhältnis gesetzt und daraus die Prävalenz für die einzelnen LSD ermittelt. Insgesamt 17 ASMD-Patienten wurden in diesem 16-Jahres-Zeitraum in Australien diagnostiziert. Basierend auf der Geburtenrate der Jahre 1980–1996 und umgerechnet auf 100.000 Geburten ergibt sich eine 16-Jahres-Prävalenz von 0,40/100.000 Geburten. Eine Unterteilung der Patienten nach ASMD-Typ (A, A/B oder B) wurde nicht vorgenommen. Die Autoren gehen davon aus, dass zuverlässig alle diagnostizierten Patienten in ihrer Analyse erfasst wurden. Dafür spricht zum einen, dass eine Bestimmung der Enzymaktivität nur in den genannten Zentren durchgeführt wurde. Zum anderen findet man keine Unterschiede zwischen den Prävalenzangaben für die 5 bevölkerungsreichsten Bundesstaaten, was für die Zuverlässigkeit der Angabe spricht. Dies zeigt sich auch darin, dass es keine signifikanten Schwankungen der Anzahl der Diagnosen zwischen den einzelnen Jahren gibt. Es ist allerdings davon auszugehen, dass einige Patienten, insbesondere jene mit milden Verlaufsformen, niemals diagnostiziert wurden (Meikle 1999). Die berichtete Prävalenz ist daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Bei Poorthuis et al. handelt es sich ebenfalls um eine retrospektive Studie, in der die Prävalenzen für verschiedene LSD in den Niederlanden im Zeitraum von 1970–1996 untersucht wurden (Poorthuis 1999). Im Studienzeitraum gab es in den Niederlanden mehrere Zentren für klinische Genetik, in denen prä- und postnatale Diagnostik durchgeführt wurde. In den 3 Hauptzentren (Leiden, Nijmegen und Rotterdam) wurden 95 % der Patienten mit einer LSD diagnostiziert. Dazu kamen Daten von kleineren Zentren, sodass die Autoren davon ausgehen, dass ihre Ergebnisse vollständig und zuverlässig sind. Als weitere Begründung für die Vollständigkeit geben sie an, dass die Einrichtungen für prä- und postnatale Diagnostik eine vollständige Abdeckung der diagnostischen Methoden bieten. Die Studie erfasste 963 Patienten. Die Methodik für die Berechnung der Prävalenz basierte ebenfalls auf den Geburtenzahlen (bereitgestellt vom Centraal Bureau van Statistiek) für die betrachteten Jahre. Anders als bei Meikle et al. wurden die der Prävalenzberechnung zugrunde gelegten Geburtenzahlen für jede LSD spezifisch ermittelt, indem die Zahl der Geburten zwischen dem Geburtsdatum des ältesten und dem Geburtsdatum des jüngsten Patienten mit der jeweiligen LSD ermittelt wurde. Von den 963 erfassten Patienten wurden 27 mit ASMD diagnostiziert. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 0,53/100.000 Geburten für alle ASMD-Typen. Von den 27 Patienten konnten 14 ASMD-Typ A zugeordnet werden, die Prävalenz für Typ A liegt demnach bei 0,40/100.000 Geburten. Die übrigen 13 Patienten wurden der Kategorie „ASMD-Typ A oder B“ zugeordnet. Davon ausgehend, dass diese 13 Patienten ASMD Typ A/B oder B aufwiesen, da Typ A offenbar nicht vorlag, ergibt sich für Typ A/B und Typ B eine gemeinsame Prävalenz von 0,13/100.000 Geburten (Poorthuis 1999). Wie bereits oben erwähnt, wurden die Prävalenzen basierend auf unterschiedlichen Geburtenkohorten berechnet (Zeitraum von der Geburt des ältesten bis zur Geburt des jüngsten Patienten mit ASMD Typ A bzw. Typ A/B oder B). Daher führen die ähnlichen absoluten Patientenzahlen (Typ A: 14 Patienten, Typ A/B oder B: 13 Patienten) zu den berichteten, unterschiedlichen Prävalenzen. Auch im Falle dieser Studie ist die Prävalenz mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da Patienten mit mildem Verlauf möglicherweise nicht symptomatisch auffällig waren und somit niemals diagnostiziert wurden.

Basierend auf dem Vorgehen von Meikle et al. und Poorthuis et al. wurde in der Arbeit von Pinto et al. eine retrospektive Studie zur Prävalenz von LSD in Portugal durchgeführt (Pinto 2004). Die Daten stammten von 353 Patienten, die im Zeitraum von 1982–2001 im Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães in Porto mit einer LSD diagnostiziert wurden. Das Institut war im untersuchten Zeitraum das einzige in Portugal, in dem sowohl prä- als auch postnatale Diagnostik von LSD durchgeführt wurde. Aufgrund der geografischen Lage des Instituts im Norden Portugals stammte ein großer Anteil der Diagnoseanfragen aus den nördlichen und mittleren Regionen des Landes. Da die Autoren deshalb davon ausgingen, dass die Population des nördlichen Portugals besser untersucht sei, zogen sie nur diese für die Berechnung der Prävalenz heran. Insgesamt wurden 11 Patienten mit ASMD diagnostiziert, 7 von diesen Patienten stammten aus Nordportugal. Daraus ergibt sich auf Basis der Geburtenzahlen im Untersuchungszeitraum (verfügbar über das Instituto Nacional de Estatística, Porto) eine Prävalenz von 0,60/100.000 (Typ A: 0,50/100.000, Typ B: 0,10/100.000) für die Region Nordportugal. Damit liegt die Gesamtprävalenz höher als die zuvor aus Australien und den Niederlanden berichteten Prävalenzen. Die Autoren geben an, dass ihre Datenbasis umfassend und repräsentativ für ganz Portugal ist und methodische Entscheidungen nicht für die im Vergleich zu anderen Studien höheren Zahlen verantwortlich sind (Pinto 2004). Kritisch zu betrachten ist bei dieser Studie, dass sie sich nur auf den Norden Portugals bezieht, wobei die genaue regionale Herkunft der diagnostizierten Fälle unklar bleibt. Ein möglicher Beitrag eines kleineren Labors in Lissabon, das nur einen nicht näher benannten Teil der LSD diagnostiziert, bleibt in der Arbeit unberücksichtigt. Somit ist die Belastbarkeit der in dieser Arbeit ermittelten Prävalenz unklar.

Poupětová et al. führten ebenfalls eine retrospektive Studie durch, um die Prävalenz von LSD in Tschechien zu berechnen (Poupětová 2010). Es wurden die Daten von Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von 1975–2008 im Institute of Inherited Metabolic Disorders in Prag mit einer LSD diagnostiziert wurden. Dieses ist das einzige Institut in Tschechien, in dem LSD-Diagnostik (inkl. pränataler Tests) durchgeführt wird. Die Patienten wurden entweder direkt an das Zentrum überwiesen oder waren bei einem Facharzt in Behandlung, der eine Blutprobe zur Diagnose an das Zentrum übersandte. Die Daten stammen von Patienten aus dem ganzen Land. Für die endgültige Diagnosestellung wurden 3 verschiedene Methoden herangezogen, die auch kombiniert werden konnten: der Nachweis reduzierter Enzymaktivität, der Nachweis von pathogenen Mutationen und der Nachweis von nicht-degradiertem Substrat. Die Autoren wandten bei der Berechnung der Prävalenz die von Poorthuis et al. beschriebene Methode an. Die Zahl der Lebendgeburten im Studienzeitraum wurde der Webseite des tschechischen Statistikamts (Český statistický úřad) entnommen. Insgesamt wurden 23 von 478 Patienten im Studienzeitraum mit ASMD diagnostiziert. Die daraus errechnete Prävalenz für ASMD in Tschechien beträgt 0,33/100.000 für alle ASMD-Typen. Von den 23 Patienten konnten 10 als ASMD-Typ A identifiziert werden, während die übrigen 13 Patienten als ASMD Typ A/B oder B diagnostiziert wurden. Es ergibt sich für Typ A eine Prävalenz von 0,18/100.000 Geburten und für Typ A/B und Typ B zusammen eine Prävalenz von 0,15/100.000 Geburten (Poupětová 2010). Da das Institut, aus dem die Daten der Studie stammen, als einziges in Tschechien LSD sicher diagnostizieren kann und sowohl die direkt überwiesenen Patienten als auch die eingesandten Blutproben aus dem

ganzen Land stammen, ist von einer flächendeckenden Abdeckung auszugehen. Wie zuvor beschrieben, ist auch die hier berichtete Prävalenz für ASMD mit Unsicherheit behaftet, da Patienten mit leichten oder unspezifischen Symptomen möglicherweise nicht auf LSD getestet wurden.

In ihrer Studie von 2016 untersuchten Acuña et al. eine bekannte pathogene Mutation, bei der es sich um p.(Ala359) handelt (Acuña 2016). Diese Mutation wurde bisher nur bei chilenischen Patienten gefunden und löst ASMD Typ B aus. Die Studie sollte zum einen Aufschluss über die Häufigkeit dieser Variante in der chilenischen Bevölkerung geben, zum anderen wurde untersucht, ob die Verbreitung dieser Variante in der chilenischen Bevölkerung auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückzuführen ist. Zum Zeitpunkt der Studie gab es in Chile mindestens 45 Patienten mit bestätigter ASMD-Typ-B-Diagnose. Von diesen Patienten waren 19 homozygot und 3 heterozygot für p.(Ala359). Die Varianten der übrigen Patienten sind in der Publikation nicht genannt. Um Informationen über die Häufigkeit von p.(Ala359) zu erlangen, wurden die im Rahmen einer anderen Studie genommenen Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Proben von 1.921 gesunden, nicht-verwandten Personen aus Santiago de Chile analysiert. Insgesamt konnten 1.691 DNA-Proben erfolgreich analysiert werden und es wurden 16 heterozygote Träger der Variante p.(Ala359) identifiziert. Da die Variante am häufigsten bei Menschen aus der indigenen Population gefunden wurde, wird vermutet, dass sie auf einen gemeinsamen indigenen Vorfahren der heutigen chilenischen Population zurückgeht (Acuña 2016). Auf Basis der Annahmen des Hardy-Weinberg-Gesetzes wurde eine theoretische Prävalenz für ASMD Typ B (homozygote Träger) in Chile von 1 in 44.690 berechnet. Hochgerechnet bedeutet dies eine Prävalenz von 2,24/100.000. Die Angaben aus dieser Studie sind aus mehreren Gründen nicht gut für die Schätzung der ASMD-Prävalenz geeignet. Zum einen argumentieren die Autoren, dass die Annahmen des Hardy-Weinberg-Gesetzes möglicherweise in der untersuchten Kohorte nicht gelten. Weiter ist zu beachten, dass sich die berechnete Prävalenz nur auf homozygote Patienten bezieht, es scheint aber einen kleinen Teil von heterozygoten Patienten zu geben. Dazu kommt die Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Anzahl an Diagnosen und der theoretischen Patientenzahl. Basierend auf den Annahmen der Autoren und der aktuellen Bevölkerungszahl von Chile (19,8 Mio.) (DESTATIS 2025a) müssten über 440 Patienten an ASMD Typ B leiden. Es erscheint fragwürdig, dass Unterdiagnosen für diese Diskrepanz verantwortlich sind. Zudem unterscheidet sich der genetische Hintergrund der chilenischen Population vom genetischen Hintergrund der Bevölkerung Deutschlands und ist somit nicht vergleichbar.

Einige Studien versuchen, eine Prävalenz für ASMD basierend auf NBS zu ermitteln. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, darf laut Kinder-Richtlinie des G-BA in Deutschland nur für einige Krankheiten ein NBS durchgeführt werden (G-BA 2024). ASMD ist derzeit nicht Teil des sogenannten erweiterten NBS. In anderen europäischen Ländern sowie in einigen Staaten der USA werden allerdings umfangreiche NBS durchgeführt, in denen auch auf ASMD getestet wird. Daher werden an dieser Stelle 2 Publikationen diskutiert, in denen die Prävalenz von ASMD basierend auf NBS berichtet wird.

In Ungarn werden alle Neugeborenen im Rahmen eines NBS auf ASMD getestet. Wittman et al. präsentieren in ihrer Studie Daten aus einem von 2 Zentren in Ungarn, in dem NBS durchgeführt werden (Wittmann 2012). Jedes Zentrum ist für das NBS von jeweils einer Hälfte der Neugeborenen im Land zuständig. Insgesamt wurden Proben von 40.024 Neugeborenen auf verschiedene LSD untersucht. In einem 1. Schritt wurde die Enzymaktivität gemessen. War diese bei 2 aufeinander folgenden Messungen auffallend verringert, wurde in einem 2. Schritt eine molekulare Genanalyse durchgeführt. Es wurden 2 potenzielle ASMD-Patienten identifiziert, wobei nur bei einem Neugeborenen eine bekannte Kombination pathogener Mutationen gefunden wurde. Die bei dem 2. Neugeborenen gefundene Kombination war zum Zeitpunkt der Studie unbekannt und es konnte daher nicht bestimmt werden, ob es sich um eine pathogene Kombination handelte. Die in dieser Studie ermittelte Prävalenz für ASMD liegt daher bei mindestens 1 in 40.024 und maximal 1 in 20.012. Basierend auf der Annahme, dass auch das 2. Neugeborene an ASMD erkranken wird und hochgerechnet auf 100.000 Geburten ergibt sich eine Prävalenz von 5,00/100.000. Die Autoren gehen davon aus, dass die Daten aus dem 2. Zentrum ähnlich sein werden, da sich die Bevölkerungszusammensetzung nicht zwischen den Einzugsgebieten der Zentren unterscheidet (Wittmann 2012).

In US-Bundesstaat Illinois wird seit 2014 ein NBS auf 5 verschiedene LSD, darunter ASMD durchgeführt. Burton et al. berichten in ihrer Publikation die Ergebnisse von 219.793 gescreenten Neugeborenen aus dem Zeitraum November 2014 bis August 2016 (Burton 2017). Blutproben wurden im Newborn Screening Laboratory of the Illinois Department of Public Health in Chicago mittels Enzymassay analysiert. Wenn die gemessene Enzymaktivität unter einer prädefinierten Schwelle lag, galt der Befund als positiv und die Patienten wurden an Spezialisten für Genetik verwiesen, welche weitere Untersuchungen (z. B. zur Identifikation von Genmutationen) durchführten und die Ergebnisse zurück an das Studienzentrum meldeten. Das Screening identifizierte 2 Patienten mit ASMD. Diese Patienten wiesen Mutationen auf, die bekannt dafür sind, ASMD Typ B auszulösen. Die hochgerechnete Prävalenz für ASMD Typ B lag demnach bei 0,91/100.000 (Burton 2017).

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

Epidemiologische Daten zu ASMD aus dem deutschen Versorgungskontext

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

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

Tabelle 3-3: Hochrechnung der Patientenzahlen in Deutschland

	75 % der erfassten deutschen ASMD-Patienten (Grundlage)^a	Auf 100 % hochgerechnete Anzahl der ASMD-Patienten
Patienten insgesamt	57	76
Davon Typ A, n (%)	12 (21)	16 (21)
Davon Typ A/B oder Typ B, n (%)	45 (79)	60 (79)
a: Datengrundlage basierend auf Mengel et al. (Mengel 2022) ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency.		

Da es sich nicht um eine Vollerhebung handelt, könnte basierend darauf, dass 45 Patienten mit ASMD Typ A/B oder B 75 % des Patientenkollektivs in Deutschland darstellen, die Patientenzahl auf 100% und somit 60 Patienten mit ASMD Typ A/B oder B extrapoliert werden – vorausgesetzt, es wird ein linearer Zusammenhang der Patientenzahl und Behandlungszentren, die keine Daten zur Verfügung gestellt haben, angenommen.

Berücksichtigung der reduzierten Lebenserwartung bei ASMD

Im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 81 Jahren (DESTATIS 2025b) ist die Lebenserwartung bei ASMD Patienten mit Typ A/B oder Typ B eingeschränkt. Verstorbene Patienten mit ASMD Typ A/B waren im Median 8,5–9 Jahre und Patienten mit ASMD Typ B im Median 23,5–31 Jahre alt (Cassiman 2016; Mengel 2024). Um der reduzierten Lebenserwartung bei der Abschätzung der Prävalenz Rechnung zu tragen, wurde das mediane Überleben von Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B mit der Geburtsprävalenz und der durchschnittlichen Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung ins Verhältnis gesetzt (Orphanet 2019):

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

In einer prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie wurde bei 59 Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B aus 5 Ländern (5 aus Deutschland) im Alter von 7–64 Jahren über einen Zeitraum von 11 Jahren der Verlauf der Erkrankung dokumentiert (McGovern 2021). Insgesamt starben im Beobachtungszeitraum 9 Patienten, von denen bei einem Patienten die Todesursache nicht im Zusammenhang mit ASMD stand. Eine angenäherte Schätzung der Lebenserwartung bei Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B kann aus der Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit abgeleitet werden. Daraus lässt sich für die beobachteten Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B ein medianes Überleben von 56 Jahren ermitteln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Einschlusskriterien keine Patienten unter 7 Jahren eingeschlossen wurden und somit in der Kaplan-Meier-Kurve in den Zeiträumen 0 und 5 Jahren keine Patienten unter Risiko standen. Zudem ist die Lebenserwartung für jedes Lebensalter unterschiedlich, sodass es sich bei der Verwendung des medianen Überlebens um eine bestmögliche Annäherung handelt.

Zusammenfassung

Von den beschriebenen Publikationen sind die von Poupětová et al. und Poorthuis et al. geeignet, um auf Grundlage publizierter Angaben eine Spanne für die Geburtsprävalenz von ASMD Typ A/B und Typ B zu definieren. Bei beiden Arbeiten handelt es sich um retrospektive Studien, welche einen langen Zeitraum betrachten und auf Basis von sicher diagnostizierten Patienten und der Geburtenzahlen in den jeweiligen Jahren eine Geburtsprävalenz berechnen. In beiden Studien kann von einer fast hundertprozentigen Abdeckung ausgegangen werden und die Daten können daher als zuverlässig angesehen werden. Da die Zulassung von Olipudase alfa die Behandlung von Patienten mit ASMD-Typ A/B oder B umfasst, wurden jeweils die Geburtsprävalenzen für diese beiden Typen herangezogen. Aus den Publikationen wurde als Untergrenze eine Geburtsprävalenz von 0,13/100.000 (Poorthuis 1999) und als Obergrenze eine Geburtsprävalenz von 0,15/100.000 (Poupětová 2010) abgeleitet.

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

Generell zeigen Studien von Wittmann et al. und Burton et al., dass mittels NBS höhere Prävalenzen für ASMD berichtet werden als jene, die anhand von diagnostizierten Fällen

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

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

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

Parameter	Grundlage	Anzahl der Patienten	Quellen
Prävalenz	0,09–0,1/100.000 Einwohner ^a	75–84 ^b	(McGovern 2021; Poorthuis 1999; Poupetová 2010)
Die Größe der deutschen Bevölkerung betrug zum 31.12.2024 83.577.140 (DESTATIS 2026a). a: Berechnet gemäß folgender Formel: $\text{Geburtsprävalenz} \times \frac{\text{Lebenserwartung der Patienten}}{\text{Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung}} = 0,13 \times \frac{56}{81} - 0,15 \times \frac{56}{81}$ [29] b: Berechnet gemäß folgender Formel: $0,09 \times \frac{83.577.140}{100.000}$ bis $0,1 \times \frac{83.577.140}{100.000}$ ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency.			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olipudase alfa (<i>Xenpozyme</i> [®])	75–84	67–75
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Als Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen wurde das AWG von Olipudase alfa herangezogen:

„...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.“

Demzufolge kann zur Eingrenzung der Zielpopulation die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz von ASMD zugrunde gelegt werden. Es wurde davon ausgegangen, dass grundsätzlich alle symptomatischen Patienten mit ASMD Typ A/B oder B für eine Behandlung mit Olipudase alfa in Frage kommen. Es ergeben sich daher folgende Patientenzahlen (Tabelle 3-6):

Tabelle 3-6: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation

Rechenschritt	Faktor	Quelle	Ergebnis
Anzahl der Patienten mit ASMD	–	Tabelle 3-4	75–84
Anzahl der Patienten in der GKV	0,89 ^a	Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt (BMG 2024 [S. 83]; DESTATIS 2026a)	67–75
Die Größe der deutschen Bevölkerung betrug zum 31.12.2024 83.577.140, die Anzahl der GKV-Patienten im Jahr 2024 betrug 74.738.496 (BMG 2024 [S. 83]; DESTATIS 2026a).			
a: Berechnet gemäß folgender Formel: $\frac{\text{GKV-Patienten in Deutschland (2024)}}{\text{Bevölkerung in Deutschland (31.12.2024)}}$			
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Die aus dem deutschen Versorgungskontext bekannten Daten implizieren, dass es sich bei den aus der Literatur abgeleiteten Patientenzahlen für ASMD Typ A/B und B in Deutschland um eine Überschätzung handeln könnte. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es sich hierbei nicht um eine Vollerhebung handelt und die Hochrechnung der Patientenzahlen, basierend auf den Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (Tabelle 3-3), mit Einschränkungen zu betrachten ist. Setzt man einen linearen Zusammenhang zwischen den Patientenzahlen und den Behandlungszentren voraus, können 60 Patienten mit ASMD Typ A/B oder B in Deutschland angenommen werden. Diese Patientenzahl liegt damit leicht unterhalb der aus der Literatur abgeleiteten Spanne. Aus dem deutschen Versorgungskontext ist des Weiteren bekannt, dass sich ca. 13 % der Patienten mit ASMD Typ B durch den milden Verlauf ihrer Erkrankung derzeit nicht beeinträchtigt fühlen und daher eine Behandlung mit Olipudase alfa möglicherweise nicht unmittelbar in Anspruch nehmen würden (Mengel 2022 [S. 4]). Der progressive Charakter der Erkrankung lässt jedoch erwarten, dass auch diese Patienten im Krankheitsverlauf von einer frühzeitigen Intervention profitieren, da Olipudase alfa die Krankheitsprogression verlangsamt (Wasserstein 2022a [S. 1427-1432]; Wasserstein 2022b [S. 126-127]). Die genaue Anzahl der bisher nicht diagnostizierten ASMD-Patienten und jener Patienten, die aufgrund eines milden Verlaufs ihrer Erkrankung eine Behandlung mit Olipudase alfa möglicherweise nicht in Anspruch nehmen würden, ist nicht bekannt. Daher ist die hergeleitete Spanne von **67–75** ASMD-Patienten in der GKV als plausibel zu betrachten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es handelt sich bei ASMD um eine genetische Erkrankung, die von Änderungen in der Umwelt nicht beeinflusst wird. Des Weiteren ist ASMD derzeit nicht Teil des erweiterten NBS (G-BA 2024). Somit werden nur Patienten bei begründetem Verdacht auf ASMD getestet. Daraus folgt, dass nur die Entwicklung der Bevölkerung Deutschlands der kommenden 5 Jahre für die

Prognose heranzuziehen ist. Die Vorausberechnung der Bevölkerung Deutschlands von Destatis ergibt je nach Variante einen leichten Rückgang bis eine leichte Zunahme und ist mit Unsicherheit behaftet. Es wurde daher angenommen, dass die Bevölkerung Deutschlands in den nächsten 5 Jahren weitgehend unverändert bleibt (BPB 2024; DESTATIS 2026b). Daher wird eine gleichbleibende Prävalenz von ASMD und damit der GKV-Zielpopulation angenommen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognose der GKV-Zielpopulation mit ASMD über 5 Jahre

Jahr	GKV-Zielpopulation (Prognose)
2026	67–75
2027	67–75
2028	67–75
2029	67–75
2030	67–75
2031	67–75
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Olipudase alfa	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Erheblich	67–75
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency.			

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

Wie in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 dargelegt, ergibt sich für Olipudase alfa ein **erheblicher Zusatznutzen** für alle Patienten im AWG. Mit Olipudase alfa steht erstmals eine kausale

Therapie für eine schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung zur Verfügung. Mit der RCT ASCEND wurde eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte klinisch relevante Verbesserung verschiedener patientenrelevanter Endpunkte, wie Reduktion des Milz- und Lebervolumens sowie Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen als DL_{CO}) nachgewiesen. Zudem zeigen Daten aus dem Versorgungsalltag Verbesserungen bei der Lebensqualität und Alltagsfunktionalität.

Die Anzahl der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation von 67–75 Patienten (siehe Herleitung in Abschnitt 3.2.4), da alle symptomatischen ASMD-Patienten mit Typ A/B oder B von der kausalen Therapie profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Acuña M., Martínez P., Moraga C. et al. *Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B*. Eur J Hum Genet 2016; 24(2): 208–213. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.89>.
2. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar - Dezember 2024; Stand 30.12.2024 2024* [Zugriff: 10.10.2025]. URL:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
3. Bundeszentrale für politische Bildung (BPB). *Sozialbericht 2024 - Ein Datenreport für Deutschland 2024* [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.bpb.de/system/files/dokument_pdf/Sozialbericht_2024_bf_k2.pdf.
 4. Burton B. K., Charrow J., Hoganson G. E. et al. *Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience*. J Pediatr 2017; 190: 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>.
 5. 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>.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) 2024* [Zugriff: 08.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3691/Kinder-RL_2024-03-21_iK-2024-07-13.pdf.
 7. Kingma S. D., Bodamer O. A. und Wijburg F. A. *Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29(2): 145–157. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>.
 8. 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 2017a; 12(41): 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
 9. McGovern M. M., Dionisi-Vici C., Giugliani R. et al. *Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency*. Genet Med 2017b; 19(9): 967–974. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.7>.
 10. McGovern M. M., Lippa N., Baggio E. et al. *Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease*. Genetics in Medicine 2013; 15(8): 618–623. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.4>.
 11. McGovern M. M., Wasserstein M. P., Bembi B. et al. *Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation*. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
 12. 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>.
 13. Meikle P. J., Hopwood J. J., Clague A. E. et al. *Prevalence of lysosomal storage disorders*. Jama 1999; 281(3): 249–254. <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>.
 14. Mengel E. *Charakterisierung der ASMD-Patientenpopulation in Deutschland*; [Data on file] [unveröffentlicht]. 2022.
 15. 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>.
 16. Morsy A. S., Mbua S., Mathieson T. et al. *Real-life impacts of olipudase alfa: experiences of adults receiving enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase*

- deficiency-results from an international survey study*. Orphanet journal of rare diseases 2025; 20(1): 493. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03997-6>.
17. Orphanet. *Procedural document on Epidemiology of rare disease in Orphanet (Prevalence, incidence and number of published cases or families), Version 01 2019* [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf.
 18. Pinto R., Caseiro C., Lemos M. et al. *Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal*. Eur J Hum Genet 2004; 12(2): 87–92. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>.
 19. Pokrzywinski R., Hareendran A., Nalysnyk L. et al. *Impact and burden of acid sphingomyelinase deficiency from a patient and caregiver perspective*. Scientific Reports 2021; 11(1): 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99921-6>.
 20. Poorthuis B. J., Wevers R. A., Kleijer W. J. et al. *The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands*. Hum Genet 1999; 105(1-2): 151–156. <https://doi.org/10.1007/s004399900075>.
 21. Poupetová H., Ledvinová J., Berná L. et al. *The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations*. J Inherit Metab Dis 2010; 33(4): 387–396. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9093-7>.
 22. Raebel E. M., Wiseman S., Donnelly C. et al. *Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency*. Orphanet journal of rare diseases 2024; 19(1): 36. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03020-4>.
 23. 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>.
 24. 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>.
 25. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Chile - Statistisches Länderprofil; Ausgabe 09/2025 2025a* [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Laender-Regionen/Internationales/Laenderprofile/chile.pdf?__blob=publicationFile.
 26. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Durchschnittliche Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung bei Geburt 2022 (Code 12621-0004) 2025b* [Zugriff: 10.10.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0004&bypass=true&levelindex=1&levelid=1661349814534#abreadcrumb>.
 27. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland: Stichtag 31.12.2024 (Code 12411-0001) 2026a* [Zugriff: 14.04.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005/table-toolbar>.
 28. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (Code: 12421-*

- 0001) 2026b [Zugriff: 14.04.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0001>.
29. Wasserstein M., Dionisi-Vici C., Giugliani R. et al. *Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)*. Molecular genetics and metabolism 2019a; 126(2): 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.014>.
 30. Wasserstein M., Lachmann R., Hollak C. et al. *A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results*. Genet Med 2022a; 24(7): 1425–1436. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.03.021>.
 31. 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>.
 32. Wasserstein M. P., Barbato A., Gallagher R. C. et al. *Two-year results of the ASCEND trial of olipudase alfa adults with chronic acid sphingomyelinase deficiency show parallel improvements in former placebo patients and further improvement in continuing olipudase alfa patients*. Mol Genet Metab 2022b; 135(2): S126-S127. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.11.337>.
 33. Wasserstein M. P., Caggana M., Bailey S. M. et al. *The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants*. Genet Med 2019b; 21(3): 631–640. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0129-y>.
 34. 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>.
 35. 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>.
 36. Wasserstein M. P. und Schuchman E. H. *Acid Sphingomyelinase Deficiency; Stand: 27.04.2023*. In: Adam M. P. et al. (Ed). *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025 2025. S. S. 1–22.
 37. Wittmann J., Karg E., Turi S. et al. *Newborn screening for lysosomal storage disorders in hungary*. JIMD Rep 2012; 6: 117–125. https://doi.org/10.1007/8904_2012_130.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
	Kinder (6 – < 12 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Zyklisch alle 2 Wochen	26,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Patientenindividuell unterschiedlich		
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; BSC: Best Supportive Care.				

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

Die Angaben in Tabelle 3-9 zum Behandlungsmodus basieren auf der Dosierungsempfehlung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Olipudase alfa (*Xenpozyme*[®] (Sanofi 2026b)). Entsprechend der ASCEND-Peds-Studie erfolgt in der pädiatrischen Population eine differenzierte Darstellung der Altersgruppen nach Kleinkindern (0 – < 6 Jahre), Kindern (6 – < 12 Jahre) und Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) (Sanofi 2020).

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Olipudase alfa

Olipudase alfa (*Xenpozyme*[®]) wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit ASMD Typ A/B oder Typ B zur Behandlung von Manifestationen außerhalb des zentralen

Nervensystems angewandt (Sanofi 2026b). Bei der Indikation ASMD handelt es sich um eine sehr seltene und chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Entsprechend der Fachinformation wird Olipudase alfa (*Xenpozyme*[®]) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen kontinuierlich einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusion sollte schrittweise, vorzugsweise unter Verwendung einer Infusionspumpe erfolgen und umfasst je nach verabreichter Dosis bei Kindern und Jugendlichen einen Zeitraum zwischen 18 und 220 Minuten und bei Erwachsenen einen Zeitraum zwischen 35 und 220 Minuten. Eine vorübergehende Senkung der Infusionsgeschwindigkeit oder eine Unterbrechung der Infusion kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich sein. Entsprechend der Fachinformation ist eine schrittweise Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen mindestens über die ersten 9 Zyklen und bei Erwachsenen mindestens über die ersten 8 Zyklen vorgesehen, um die Schwere von unerwünschten Ereignissen (UE) wie z. B. die vorübergehende Erhöhung von Leberwerten zu minimieren. Bei kontinuierlichen Dauertherapien ohne maximale Therapiedauer wird entsprechend des Vorgehens des G-BA die Behandlungsdauer rechnerisch auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert. Folglich ergeben sich 26,1 Behandlungszyklen à 2 Wochen (= 365 Tage ÷ 14 Tage), wobei Olipudase alfa an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 26,1 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care

Die Kosten von möglichen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der zVT verzichtet.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung:</u> Zyklus 1–9 0,228 mg (Zyklus 1) – 22,8 mg (Zyklus 9) ^a Ab Zyklus 10 22,8 mg	Zyklus 1–9 60,268 mg ≅ 15 DF à 4 mg + 1 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 389,88 mg ≅ 17,1 DF à 4 mg + 17,1 DF à 20 mg <u>1. Behandlungsjahr:</u> 450,148 mg ≅ 32,1 DF à 4 mg + 18,1 DF à 20 mg <u>2. Behandlungsjahr:</u> 595,08 mg ≅ 26,1 DF à 4 mg + 26,1 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder (5 – < 6 Jahre) (20,8 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung:</u> Zyklus 1–9 0,624 mg (Zyklus 1) – 62,4 mg (Zyklus 9) ^a	Zyklus 1–9 164,944 mg ≅ 17 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Ab Zyklus 10 62,4 mg	Ab Zyklus 10 1.067,04 mg $\pm 17,1$ DF à 4 mg + 51,3 DF à 20 mg <u>1. Behandlungsjahr:</u> 1.231,984 mg $\pm 34,1$ DF à 4 mg + 57,3 DF à 20 mg <u>2. Behandlungsjahr:</u> 1.628,64 mg $\pm 26,1$ DF à 4 mg + 78,3 DF à 20 mg
	Kinder (6 – < 12 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kinder (6 – < 7 Jahre) (23,6 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung:</u> Zyklus 1–9 0,708 mg (Zyklus 1) – 70,8 mg (Zyklus 9) ^b Ab Zyklus 10 70,8 mg	Zyklus 1–9 187,148 mg ± 20 DF à 4 mg + 6 DF à 20 mg Ab Zyklus 10 1.210,68 mg $\pm 51,3$ DF à 4 mg + 51,3 DF à 20 mg <u>1. Behandlungsjahr:</u> 1.397,828 mg $\pm 71,3$ DF à 4 mg + 57,3 DF à 20 mg <u>2. Behandlungsjahr:</u> 1.847,88 mg $\pm 78,3$ DF à 4 mg + 78,3 DF à 20 mg
		Obere Dosisspanne: Kinder (11 – < 12 Jahre) (42,1 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung:</u> Zyklus 1–9 1,263 mg (Zyklus 1) – 126,3 mg (Zyklus 9) ^b	Zyklus 1–9 333,853 mg ± 20 DF à 4 mg + 14 DF à 20 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Ab Zyklus 10 126,3 mg	Ab Zyklus 10 2.159,73 mg $\triangleq 34,2 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 102,6 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$ <u>1. Behandlungsjahr:</u> 2.493,583 mg $\triangleq 54,2 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 116,6 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$ <u>2. Behandlungsjahr:</u> 3.296,43 mg $\triangleq 52,2 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 156,6 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Jugendliche (12 – < 13 Jahre) (47,1 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung:</u> Zyklus 1–9 1,413 mg (Zyklus 1) – 141,3 mg (Zyklus 9) ^c Ab Zyklus 10 141,3 mg	Zyklus 1–9 373,503 mg $\triangleq 24 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 15 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$ Ab Zyklus 10 2.416,23 mg $\triangleq 17,1 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 119,7 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$ <u>1. Behandlungsjahr:</u> 2.789,733 mg $\triangleq 41,1 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 134,7 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$ <u>2. Behandlungsjahr:</u> 3.687,93 mg $\triangleq 26,1 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 182,7 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$
		Obere Dosisspanne: Jugendliche (17 – < 18 Jahre) (67,2 kg)		
		26,1	<u>Dosissteigerung:</u> Zyklus 1–9 2,01 mg (Zyklus 1) – 201 mg (Zyklus 9) ^c	Zyklus 1–9 532,90 mg $\triangleq 14 \text{ DF à } 4 \text{ mg} + 25 \text{ DF à } 20 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Ab Zyklus 10 201 mg	Ab Zyklus 10 3.447,36 mg $\triangleq$ 17,1 DF à 4 mg + 171 DF à 20 mg <u>1. Behandlungsjahr:</u> 3.980,256 mg $\triangleq$ 31,1 DF à 4 mg + 196 DF à 20 mg <u>2. Behandlungsjahr:</u> 5.261,76 mg $\triangleq$ 26,1 DF à 4 mg + 261 DF à 20 mg
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Durchschnittsgewicht: 77,7 kg		
		26,1	<u>Dosissteigerung:</u> Zyklus 1–8 7,77 mg (Zyklus 1) – 233,1 mg (Zyklus 8) ^d Ab Zyklus 9 233,1 mg	Zyklus 1–8 613,83 mg $\triangleq$ 16 DF à 4 mg + 28 DF à 20 mg Ab Zyklus 9 4.219,11, mg $\triangleq$ 72,4 DF à 4 mg + 199,1 DF à 20 mg <u>1. Behandlungsjahr:</u> 4.832,94 mg $\triangleq$ 88,4 DF à 4 mg + 227,1 DF à 20 mg <u>2. Behandlungsjahr:</u> 6.083,91 mg $\triangleq$ 104,4 DF à 4 mg + 287,1 DF à 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> a: Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-11 b: Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-12 c: Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-13 d: Dosissteigerung gemäß Fachinformation, siehe Tabelle 3-14 ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; BSC: Best Supportive Care; DF: Durchstechflasche.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Olipudase alfa

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in Tabelle 3-10 erfolgte anhand der Dosierungsangaben in der Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Gemäß dem Vorgehen des G-BA wurden für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichtes erfolgt, standardisierte Durchschnittswerte der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ (0 – < 17-Jährige), bzw. „Mikrozensus 2021“ (17-Jährige und Erwachsene) für die Berechnung angenommen (DESTATIS 2017; DESTATIS 2021). Da entsprechend der Fachinformation sowohl für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene eine Dosissteigerung vorgegeben ist, wurde diese bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs berücksichtigt. Olipudase alfa steht in den Wirkstärken von 4 mg und 20 mg pro Durchstechflasche zur Verfügung. Somit wurde für die Berechnung der Anzahl an benötigten Durchstechflaschen pro Gabe eine Kombination beider Wirkstärken angenommen. Die Anzahl an benötigten Durchstechflaschen wurde auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Die angesetzte Infusionslösung sollte sofort verwendet werden. Falls die Verdünnung nicht sofort erfolgt, sollte eine Lagerung bis zu 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 2–8°C oder bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschritten werden (Sanofi 2026b).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels*Kleinkinder (0 – < 6 Jahre)*

Tabelle 3-11: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kleinkindern (0 – < 6 Jahre)

Zyklus	Dosierung	Untere Dosisspanne			Obere Dosisspanne		
		Verbrauch pro Gabe ^a	Anzahl an 4 mg DF ^b	Anzahl an 20 mg DF ^b	Verbrauch pro Gabe ^c	Anzahl an 4 mg DF ^b	Anzahl an 20 mg DF ^b
Dosissteigerung							
1. Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 7,6 kg = 0,288 mg	1	0	0,03 mg × 20,8 kg = 0,624 mg	1	0
2. Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	0,76 mg	1	0	2,08 mg	1	0
3. Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	2,28 mg	1	0	6,24 mg	2	0
4. Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	2,28 mg	1	0	6,24 mg	2	0
5. Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	4,56 mg	2	0	12,48 mg	4	0
6. Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	4,56 mg	2	0	12,48 mg	4	0
7. Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	7,6 mg	2	0	20,8 mg	1	1
8. Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	15,2 mg	4	0	41,6 mg	1	2
9. Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	22,8 mg	1	1	62,4 mg	1	3
Summe		60,268 mg	15 DF à 4 mg	1 DF à 20 mg	164,944 mg	17 DF à 4 mg	6 DF à 20 mg
Erhaltungsphase							
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	22,8 mg	1	1	62,4 mg	1	3
a: Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von Kleinkindern unter einem Jahr von 7,6 kg (DESTATIS 2017)							
b: Unter Berücksichtigung des Verwurfes							
c: Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von 20,8 kg bei Kleinkindern von 5 – < 6 Jahren (DESTATIS 2017)							
DF: Durchstechflasche.							

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-11 wird Olipudase alfa bei Kleinkindern in den ersten 9 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 9 Zyklen $\triangleq$ 126 Tage) kontinuierlich von 0,03 mg/kg Körpergewicht im 1. Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. In der unteren Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 7,6 kg bei Kleinkindern unter einem Jahr eine Initialdosis von 0,228 mg im 1. Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1–9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 60,268 mg. Dies entspricht 15 Durchstechflaschen à 4 mg und einer Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 7,6 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 22,8 mg. Dies entspricht 1 Durchstechflaschen à 4 mg und 1 Durchstechflasche à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen $([365 - 126] \div 14 = 17,1)$ in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 22,8 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 389,88 mg. Dies entspricht 17,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 17,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 450,148 mg. Dies entspricht 32,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 18,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 2. Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im 2. Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 22,8 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 595,08 mg. Dies entspricht 26,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 26,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

In der oberen Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 20,8 kg bei Kleinkindern (5 – < 6 Jahre) eine Initialdosis von 0,624 mg im 1. Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1–9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 164,944 mg. Dies entspricht 17 Durchstechflaschen à 4 mg und 6 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 20,8 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 62,4 mg. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen $([365 - 126] \div 14 = 17,1)$ in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 62,4 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 1.067,04 mg. Dies entspricht 17,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 51,3 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.231,984 mg. Dies entspricht 34,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 57,3 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Im 2. Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im 2. Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 62,4 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.628,64 mg. Dies entspricht 26,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 78,3 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Kinder (6 – < 12 Jahre)

Tabelle 3-12: Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Kindern (6 – < 12 Jahre)

Zyklus	Dosierung	Untere Dosisspanne			Obere Dosisspanne		
		Verbrauch pro Gabe ^a	Anzahl an 4 mg DF ^b	Anzahl an 20 mg DF ^b	Verbrauch pro Gabe ^c	Anzahl an 4 mg DF ^b	Anzahl an 20 mg DF ^b
Dosissteigerung							
1. Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 23,6 kg = 0,708 mg	1	0	0,03 mg × 42,1 kg = 1,263 mg	1	0
2. Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	2,36 mg	1	0	4,21 mg	2	0
3. Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	7,08 mg	2	0	12,63 mg	4	0
4. Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	7,08 mg	2	0	12,63 mg	4	0
5. Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	14,16 mg	4	0	25,26 mg	2	1
6. Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	14,16 mg	4	0	25,26 mg	2	1
7. Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	23,6 mg	1	1	42,1 mg	1	2
8. Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	47,2 mg	2	2	84,2 mg	2	4
9. Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	70,8 mg	3	3	126,3 mg	2	6
Summe		187,148 mg	20 DF à 4 mg	6 DF à 20 mg	333,853 mg	20 DF à 4 mg	14 DF à 20 mg
Erhaltungsphase							
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	70,8 mg	3	3	126,3 mg	2	6
a: Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von 23,6 kg bei Kindern von 6 – < 7 Jahren (DESTATIS 2017)							
b: Unter Berücksichtigung des Verwurfes							
c: Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von 42,1 kg bei Kindern von 11 – < 12 Jahren (DESTATIS 2017)							
DF: Durchstechflasche.							

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-12 wird Olipudase alfa bei Kindern in den ersten 9 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 9 Zyklen $\hat{=}$ 126 Tage) kontinuierlich von 0,03 mg/kg Körpergewicht im 1. Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. In der unteren Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg bei Kindern von 6 – < 7 Jahren eine Initialdosis von 0,708 mg im 1. Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1–9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 187,148 mg. Dies entspricht 20 Durchstechflaschen à 4 mg und 6 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 70,8 mg. Dies entspricht 3 Durchstechflaschen à 4 mg und 3 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ($[365 - 126] \div 14 = 17,1$) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 70,8 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 1.210,68 mg. Dies entspricht 51,3 Durchstechflaschen à 4 mg und 51,3 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.397,828 mg. Dies entspricht 71,3 Durchstechflaschen à 4 mg und 57,3 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 2. Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im 2. Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 70,8 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.847,88 mg. Dies entspricht 78,3 Durchstechflaschen à 4 mg und 78,3 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

In der oberen Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 42,1 kg bei Kindern von 11 – < 12 Jahren eine Initialdosis von 1,263 mg im 1. Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1–9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 333,853 mg. Dies entspricht 20 Durchstechflaschen à 4 mg und 14 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 42,1 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 126,3 mg. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 4 mg und 6 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ($[365 - 126] \div 14 = 17,1$) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 126,3 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 2.159,73 mg. Dies entspricht 34,2 Durchstechflaschen à 4 mg und 102,6 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.493,583 mg. Dies entspricht 54,2 Durchstechflaschen à 4 mg und 116,6 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Im 2. Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im 2. Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 126,3 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.296,43 mg. Dies entspricht 52,2 Durchstechflaschen à 4 mg und 156,6 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Jugendliche (12 – < 18 Jahre)

Tabelle 3-13 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Jugendlichen (12 – < 18 Jahre)

Zyklus	Dosierung	Untere Dosisspanne			Obere Dosisspanne		
		Verbrauch pro Gabe ^a	Anzahl an 4 mg DF ^b	Anzahl an 20 mg DF ^b	Verbrauch pro Gabe ^c	Anzahl an 4 mg DF ^b	Anzahl an 20 mg DF ^b
Dosissteigerung							
1. Dosis (Woche 0)	0,03 mg/kg	0,03 mg × 47,1 kg = 1,413 mg	1	0	0,03 mg × 67,2 kg = 2,01 mg	1	0
2. Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg	4,71 mg	2	0	6,7 mg	2	0
3. Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	14,13 mg	4	0	20,2 mg	1	1
4. Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg	14,13 mg	4	0	20,2 mg	1	1
5. Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	28,26 mg	3	1	40,3 mg	1	2
6. Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg	28,26 mg	3	1	40,3 mg	1	2
7. Dosis (Woche 12)	1,0 mg/kg	47,1 mg	2	2	67,2 mg	2	3
8. Dosis (Woche 14)	2,0 mg/kg	94,2 mg	4	4	134,4 mg	4	6
9. Dosis (Woche 16)	3,0 mg/kg	141,3 mg	1	7	201,6 mg	1	10
Summe		373,503 mg	24 DF à 4 mg	15 DF à 20 mg	532,9 mg	14 DF à 4 mg	25 DF à 20 mg
Erhaltungsphase							
Ab Zyklus 10	3,0 mg/kg	141,3 mg	1	7	201 mg	1	10
a: Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von 47,1 kg bei Jugendlichen von 12 – < 13 Jahren (DESTATIS 2017)							
b: Unter Berücksichtigung des Verwurfes							
c: Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von 67,2 kg bei Jugendlichen von 17 – < 18 Jahren (DESTATIS 2021)							
DF: Durchstechflasche.							

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-13 wird Olipudase alfa bei Jugendlichen in den ersten 9 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 9 Zyklen $\triangleq$ 126 Tage) kontinuierlich von 0,03 mg/kg Körpergewicht im 1. Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. In der unteren Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47,1 kg bei Jugendlichen von 12 – < 13 Jahren eine Initialdosis von 1,413 mg im 1. Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1–9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 373,503 mg. Dies entspricht 24 Durchstechflaschen à 4 mg und 15 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47,1 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 141,3 mg. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg und 7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ($[365 - 126] \div 14 = 17,1$) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 141,3 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 2.416,23 mg. Dies entspricht 17,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 119,7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.789,733 mg. Dies entspricht 41,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 134,7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 2. Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im 2. Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 141,3 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.687,93 mg. Dies entspricht 26,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 182,7 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

In der oberen Dosisspanne ergibt sich bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67,2 kg bei Jugendlichen von 17 – < 18 Jahren eine Initialdosis von 2,016 mg im 1. Zyklus. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1–9 ergibt sich somit ein Verbrauch von 532,9 mg. Dies entspricht 14 Durchstechflaschen à 4 mg und 25 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 10 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67,2 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 201,6 mg. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 4 mg und 10 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 17,1 Zyklen ($[365 - 126] \div 14 = 17,1$) in der Erhaltungsphase und einem Verbrauch pro Gabe von 201 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 3.447,36 mg. Dies entspricht 17,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 171 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.980,256 mg. Dies entspricht 31,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 196 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Im 2. Behandlungsjahr ist keine Dosissteigerung vorgesehen. Bei 26,1 Zyklen im 2. Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 201,6 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.261,76 mg. Dies entspricht 26,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 261 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Erwachsene

Tabelle 3-14 Dosissteigerung für Olipudase alfa bei Erwachsenen

Zyklus	Dosierung	Verbrauch pro Gabe ^a	Anzahl an 4 mg DF ^b	Anzahl an 20 mg DF ^b
Dosissteigerung				
1. Dosis (Woche 0)	0,1 mg/kg	0,1 mg × 77,7 kg = 7,77 mg	2	0
2. Dosis (Woche 2)	0,3 mg/kg	23,31 mg	1	1
3. Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg	23,31 mg	1	1
4. Dosis (Woche 6)	0,6 mg/kg	46,62 mg	2	2
5. Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg	46,62 mg	2	2
6. Dosis (Woche 10)	1,0 mg/kg	77,7 mg	0	4
7. Dosis (Woche 12)	2,0 mg/kg	155,4 mg	4	7
8. Dosis (Woche 14)	3,0 mg/kg	233,1 mg	4	11
Summe		613,83 mg	16 DF à 4 mg	28 DF à 20 mg
Erhaltungsphase				
Ab Zyklus 9	3,0 mg/kg	233,1 mg	4	11
a: Berechnung des Verbrauches anhand des durchschnittlichen Körpergewichtes von 77,7 kg bei Erwachsenen (DESTATIS 2021) b: Unter Berücksichtigung des Verwurfes DF: Durchstechflasche.				

Entsprechend des Behandlungsschemas in Tabelle 3-14 wird Olipudase alfa bei Erwachsenen in den ersten 8 Zyklen (jeder Zyklus à 14 Tage, 8 Zyklen $\triangleq$ 112 Tage) kontinuierlich von 0,1 mg/kg Körpergewicht im 1. Zyklus bis zur Erhaltungsdosis von 3,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich eine Initialdosis von 7,77 mg im 1. Zyklus. Dies entspricht 2 Durchstechflaschen à 4 mg Olipudase alfa. Für die Zyklen 1–8 ergibt sich somit ein Verbrauch von 613,83 mg. Dies entspricht 16 Durchstechflaschen à 4 mg und 28 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Für die Erhaltungsdosis ab Zyklus 9 ist eine Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht vorgesehen. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 233,1 mg. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 4 mg und 11 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Bei 18,1 Zyklen $([365 - 112] \div 14 = 18,1)$ in der Erhaltungsphase und 233,1 mg pro Gabe ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 4.219,11 mg. Dies entspricht 72,4 Durchstechflaschen à 4 mg und 199,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Im 1. Behandlungsjahr ergibt sich somit insgesamt ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.832,94 mg. Dies entspricht 88,4 Durchstechflaschen à 4 mg und 227,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa.

Im 2. Behandlungsjahr entfällt die Dosissteigerung. Bei 26,1 Zyklen im 2. Behandlungsjahr und einem Verbrauch pro Gabe von 233,1 mg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von

6.083,91 mg. Dies entspricht 104,4 Durchstechflaschen à 4 mg und 287,1 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Da erwachsene ASMD-Patienten im Mittel leichter sind als der Bundesdurchschnitt, sind die obigen Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch mit Unsicherheit behaftet und stellen eine Überschätzung des wirklichen Verbrauchs dar. In diesem Zusammenhang ist auf die Darstellung in Abschnitt 3.3.5 zu verweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care

Die Kosten von möglichen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der zVT verzichtet.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Xenpozyme® 1 St 4 mg PZN: 13967057 AVP: 734,68 €	691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]
	Xenpozyme® 5 St 20 mg PZN: 17890831 AVP: 18.116,83 €	17.081,00 € [1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b]
	Xenpozyme® 25 St 20 mg PZN: 17890860 AVP: 90.542,47 €	85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) b: Rabatt nach § 130a SGB V (Herstellerrabatt) AVP: Apothekenverkaufspreis; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge in Tabelle 3-15 wurden der Lauer-Taxe zum 15. März 2026 entnommen. Tabelle 3-15 stellt die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) dar. Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte, sofern zutreffend, auf den Apothekenabgabepreis angerechnet:

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

- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

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

Es wurden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-15 aufgeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Xenpozyme® 4 mg, 1 St. (Pharmazentralnummer (PZN): 13967057)

Der vom Hersteller festgelegte Abgabepreis (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer [ApU]) beträgt 590,89 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche à 4 mg Olipudase alfa. Der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 734,68 €. Ein Großhandelszuschlag fällt nicht an. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag 1,77 €, Herstellerabschlag 41,36 €) ergibt sich für die GKV ein Arzneimittelpreis von 691,55 € für eine Packung *Xenpozyme®* à 1 Durchstechflasche mit 4 mg Olipudase alfa.

Xenpozyme® 20 mg, 5 St. (PZN: 17890831)

Der ApU beträgt 14.772,30 € für eine Packung mit 5 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 18.116,83 €. Ein Großhandelszuschlag fällt nicht an. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag 1,77 €, Herstellerabschlag 1.034,06 €) ergibt sich für die GKV ein Arzneimittelpreis von 17.081,00 € für eine Packung *Xenpozyme®* à 5 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa.

Xenpozyme® 20 mg, 25 St. (PZN: 17890860)

Der ApU beträgt 73.861,50 € für eine Packung mit 25 Durchstechflaschen à 20 mg Olipudase alfa. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 90.542,47 €. Ein Großhandelszuschlag fällt nicht an. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag 1,77 €, Herstellerabschlag 5.170,31 €) ergibt sich für die GKV ein Arzneimittelpreis von 85.370,39 € für eine Packung *Xenpozyme®* à 25 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Olipudase alfa.

Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Kosten von möglichen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der zVT verzichtet.

Zusammenfassung der Arzneimittelposten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-16: Arzneimittelposten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)		
		5 × 20 mg DF: 17.081,00 € [1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b]	1. Behandlungsjahr: 32,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 3,62 Packungen (à 5 DF à 20 mg)	84.031,98 €
		25 × 20 mg DF: 85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b]	2. Behandlungsjahr: 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 0,22 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 1 Packung (à 25 DF à 20 mg)	107.177,67 €
		4 mg DF: 691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]		
	Kleinkinder (5 – < 6 Jahre) (20,8 kg)	Obere Dosisspanne: Kleinkinder (5 – < 6 Jahre) (20,8 kg)		
		5 × 20 mg DF: 17.081,00 € [1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b]	1. Behandlungsjahr: 34,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 1,46 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 2 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	219.260,90 €
		25 × 20 mg DF: 85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b]	2. Behandlungsjahr: 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 0,66 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 3 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	285.434,09 €
		4 mg DF: 691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]		
	Kinder (6 – < 12 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kinder (6 – < 7 Jahre) (23,6 kg)		
		5 × 20 mg DF: 17.081,00 € [1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b]	1. Behandlungsjahr: 71,3 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 1,46 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 2 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	244.986,56 €
		25 × 20 mg DF: 85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b]	2. Behandlungsjahr: 78,3 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 0,66 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 3 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	321.533,00 €
		4 mg DF: 691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
		Obere Dosisspanne: Kinder (11 – < 12 Jahre) (42,1 kg)		
		<u>5 × 20 mg DF:</u> 17.081,00 € [1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b] <u>25 × 20 mg DF:</u> 85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b] <u>4 mg DF:</u> 691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 54,2 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 3,32 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 4 Packungen (à 25 DF à 20 mg) <u>2. Behandlungsjahr:</u> 52,2 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 1,32 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 6 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	435.672,49 € 570.868,17 €
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Jugendliche (12 – < 13 Jahre) (47,1 kg)		
		<u>5 × 20 mg DF:</u> 17.081,00 € [1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b] <u>25 × 20 mg DF:</u> 85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b] <u>4 mg DF:</u> 691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 41,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 1,94 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 5 Packungen (à 25 DF à 20 mg) <u>2. Behandlungsjahr:</u> 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 1,54 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 7 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	488.411,80 € 641.946,93 €
		Obere Dosisspanne: Jugendliche (17 – < 18 Jahre) (67,2 kg)		
		<u>5 × 20 mg DF:</u> 17.081,00 € [1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b] <u>25 × 20 mg DF:</u> 85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b] <u>4 mg DF:</u> 691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 31,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 4,2 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 7 Packungen (à 25 DF à 20 mg) <u>2. Behandlungsjahr:</u> 26,1 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 2,2 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 10 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	690.840,14 € 909.331,56 €
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Durchschnittsgewicht: 77,7 kg		
		<u>5 × 20 mg DF:</u> 17.081,00 €	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 88,4 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 0,42 Packungen	836.640,55 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
		[1,77 € ^a ; 1.034,06 € ^b] <u>25 × 20 mg DF:</u> 85.370,39 € [1,77 € ^a ; 5.170,31 € ^b] <u>4 mg DF:</u> 691,55 € [1,77 € ^a ; 41,36 € ^b]	(à 5 DF à 20 mg) + 9 Packungen (à 25 DF à 20 mg) 2. Behandlungsjahr: 104,4 Packungen (à 1 DF à 4 mg) + 2,42 Packungen (à 5 DF à 20 mg) + 11 Packungen (à 25 DF à 20 mg)	1.052.608,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Patientenindividuell unterschiedlich		

a: Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt)

b: Rabatt nach § 130a SGB V (Herstellerrabatt)

ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; BSC: Best Supportive Care; DF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Quelle: Eigene Berechnung (Sanofi 2026a)

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-16 wurden die in Tabelle 3-10 dargestellten Packungen pro Jahr mit den in Tabelle 3-15 dargestellten Kosten pro Packung multipliziert. Durch eine Kombination der verschiedenen Packungsgrößen können die Jahrestherapiekosten pro Patient optimiert werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care

Die Kosten von möglichen unterstützenden Maßnahmen im Rahmen einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der zVT verzichtet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich

diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Kleinkinder, Kinder und Jugendliche mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa (GOP: 02102)	1	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 9–26,1 <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0–26,1
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa (GOP: 01540 – 01542)	1	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 9–26,1 <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0–26,1
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa (GOP: 02102)	1	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 8–26,1 <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0–26,1
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa (GOP: 01540 – 01542)	1	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 8–26,1 <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0–26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Patientenindividuell unterschiedlich		
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind bei der Aufstellung zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt wurden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

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

Die tatsächlich anfallenden, zusätzlichen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von *Xenpozyme*[®] (Sanofi 2026b). Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt ergeben sich insgesamt 26,1 Behandlungstage pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation wird bei jeder Behandlung eine Infusionstherapie, die in der Erhaltungsphase bis zu 220 Minuten betragen kann, durchgeführt. Demnach ist die GOP 02102 „intravenöse Infusionstherapie“ je Behandlung berechnungsfähig. Darüber hinaus ist der behandelnde Arzt entsprechend der Fachinformation angehalten, auf UE wie infusionsbedingte Reaktionen (Anzeichen sind z. B. Kopfschmerzen, Urtikaria, Pyrexie, Übelkeit und Erbrechen) sowie auf Symptome für Überempfindlichkeit bei und nach der Gabe von Olipudase alfa zu achten. Demnach sind die GOP 01540–01542 „Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe“ je Behandlung

berechnungsfähig. Diese Pauschale ist in derselben Sitzung nicht neben der GOP 02102 berechnungsfähig.

Da die Therapie in der Erhaltungsphase auch als Heiminfusion durchgeführt werden kann, fallen diese GOP mindestens in der Dosissteigerungsphase an (siehe Abschnitt 3.5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 02102: Infusionstherapie mit Sebelipase alfa oder Velmanase alfa oder Olipudase alfa oder Patisiran oder einer Enzyzersatztherapie bei Morbus Fabry, Dauer mind. 60 min	21,02 €
GOP 01540–01542: Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter Behandlung mit Arzneimitteln, einschließlich Infusionen	GOP 01540 (Dauer > 2 h): 49,18 € GOP 01541 (Dauer > 4 h): 79,63 € GOP 01542 (Dauer > 6 h): 122,44 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition. Quelle: KBV 2026	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-18 dargestellten, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa sowie Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa sind aktuell im Einheitlicher Bemessungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM)-Katalog abgebildet und werden daher wie folgt quantifiziert (KBV 2026): Die Infusionstherapie mit Olipudase alfa kann über die Gebührenordnungsposition (GOP) 02102 abgerechnet werden. Die Kosten pro Einheit betragen für diese GOP 21,02 €. Bei 26,1 Behandlungen pro Jahr ergeben sich somit jährliche Kosten in Höhe von bis zu 548,62 € pro Patient.

Die Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa kann, abhängig von der Dauer, über die Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter Behandlung mit Arzneimitteln, einschließlich Infusionen (GOP 01540–01542), abgerechnet werden. Die Kosten pro Einheit betragen für diese GOP 49,18 € bei einer Dauer von über 2 Stunden, 79,63 € bei einer Dauer von über 4 Stunden oder 122,44 € bei einer Dauer von über 6 Stunden. Bei 26,1 Behandlungen pro Jahr ergeben sich somit jährliche Kosten in Höhe von bis zu 3.195,68 € pro Patient. Die Pauschale ist nicht neben der GOP 02102 berechnungsfähig.

Insgesamt ergeben sich somit jährlich Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von bis zu 3.195,68 €.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Kleinkinder, Kinder und Jugendliche mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa (GOP: 02102)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 189,18–548,62 € <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–548,62 €
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa (GOP: 01540–01542)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 1.101,96–3.195,68 € <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa (GOP: 02102)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 168,16–548,62 € <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–548,62 €
		Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa (GOP: 01540-01542)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 979,52–3.195,68 € <u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Patientenindividuell unterschiedlich	
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition. Quelle: (KBV 2026)			

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zVT BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Daher wird auf eine detaillierte Darstellung der Kosten der zVT verzichtet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olipudase alfa (Xenpozyme®)	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Kleinkinder < 1 Jahr (7,6 kg)			
		1. Behandlungsjahr: 84.031,98€	1. Behandlungsjahr: 189,18– 3.195,68 €	n. z.	1. Behandlungsjahr: 84.221,16– 87.227,66 €
		2. Behandlungsjahr: 107.177,67 €	2. Behandlungsjahr: 0,00–3.195,68 €		2. Behandlungsjahr: 107.67– 110.373,35 €
		Obere Dosisspanne: Kleinkinder (5 – < 6 Jahre) (20,8 kg)			
		1. Behandlungsjahr: 219.260,90 €	1. Behandlungsjahr: 189,18– 3.195,68 €	n. z.	1. Behandlungsjahr: 219.450,08– 222.456,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 285.434,09 €	<u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €		<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> 244.986,56 €	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 189,18– 3.195,68 €	n. z.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 245.175,74– 248.182,24 €
		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 321.533,00 €	<u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 321.533,00– 324.728,68 €
		Obere Dosisspanne: Kinder (11 – < 12 Jahre) (42,1 kg)			
		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 435.672,49 €	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 189,18– 3.195,68 €	n. z.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 435.861,67– 438.868,17 €
		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 570.868,17 €	<u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 570.868,17– 574.063,85 €
	Jugendliche (12 – < 18 Jahre) mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Untere Dosisspanne: Jugendliche (12 – < 13 Jahre) (47,1 kg)			
		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 488.411,80 €	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 189,18– 3.195,68 €	n. z.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 488.600,98– 491.607,48 €
		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 641.946,93 €	<u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 641.946,93– 645.142,61 €
		Obere Dosisspanne: Jugendliche (17 – < 18 Jahre) (67,2 kg)			
		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 690.840,14 €	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 189,18– 3.195,68 €	n. z.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 691.029,32– 694.035,82 €
		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 909.331,56 €	<u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 909.331,56– 912.527,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
	Erwachsene mit ASMD Typ A/B oder Typ B	Durchschnittsgewicht: 77,7 kg			
		<u>1. Behandlungsjahr:</u> 836.640,55 €	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 168,16– 3.195,68 €	n. z.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 836.808,71– 839.836,23 €
		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 1.052.608,13 €	<u>2. Behandlungsjahr:</u> 0,00–3.195,68 €		<u>2. Behandlungsjahr:</u> 1.052.608,13– 1.055.803,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Patienten mit ASMD Typ A/B oder Typ B	<u>1. Behandlungsjahr und Folgejahre:</u> Patientenindividuell unterschiedlich			
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. z: nicht zutreffend. Quelle: Eigene Berechnung (Sanofi 2026a)					

Die in Tabelle 3-20 dargestellten Jahrestherapiekosten wurden entsprechend des Vorgehens des G-BA in Bezug auf Wirkstoffe mit patientenindividueller Dosierung auf der Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichtes berechnet. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht von 0- bis < 17-Jährigen wurden dem Mikrozensus 2017 entnommen (DESTATIS 2017), die Angaben für 17-Jährige und Erwachsene stammen aus dem Mikrozensus 2021 (DESTATIS 2021). Bei diesen Gewichtsangaben handelt es sich um eine indikationsunabhängige, repräsentative Erhebung des durchschnittlichen Körpergewichtes der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland.

Um zu prüfen, ob die in Kapitel 3.3.2 dargestellte und auf Basis der Gewichtsangaben des Mikrozensus berechnete obere und untere Spanne des Jahresdurchschnittsverbrauchs plausibel ist, wurde sofern vorliegend das durchschnittliche Gewicht der Kleinkinder (0 – < 6 Jahre), der Kinder (6 – < 12 Jahre), der Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) und der Erwachsenen ($\geq$ 18 Jahre) realen Gewichtsangaben von ASMD-Patienten gegenübergestellt. Die realen Gewichtsangaben von ASMD-Patienten wurden den Daten aus dem Epidemiologie-Bericht aus dem deutschen Versorgungskontext (vgl. Abschnitt 3.2.3), einer Natural History Study und den Zulassungsstudien (ASCEND und ASCEND-Peds) entnommen (Tabelle 3-21). Zusätzlich erfolgte eine Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs und der Jahrestherapiekosten auf

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

Tabelle 3-21: Gegenüberstellung der Gewichtsangaben je Altersgruppe aus Mikrozensus und ASMD-Studien

	Kleinkinder (0 – < 6 Jahre)	Kinder (6 – < 12 Jahre)	Jugendliche (12 – < 18 Jahre)	Erwachsene
Mikrozensus (DESTATIS 2017; DESTATIS 2021)	14,8 kg	32,28 kg	58,42 kg	77,7 kg
Epidemiologie- Bericht (Mengel 2022)	n. z.	26 kg	48,7 kg	70,8 kg
Natural History Study (McGovern 2008; McGovern 2021; Sanofi 2015)	n. z.	31,1 kg	40,4 kg	66,8 kg
ASCEND & ASCEND-Peds ^a (Sanofi 2020; Sanofi 2021)	14,33 kg	22,76 kg	40,6 kg	64,52 kg
a: An der ASCEND-Peds-Studie nahmen keine Kinder < 1 Jahr teil. ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency; n. z: nicht zutreffend.				

Grundsätzliche Betrachtung der Gewichtsangaben des Epidemiologie-Berichtes

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

Grundsätzliche Betrachtung der Gewichtsangaben der Natural History Study

In einer Natural History Study mit pädiatrischen und erwachsenen ASMD-Typ-B-Patienten wurde ebenfalls das Gewicht der Patienten erhoben (McGovern 2008; McGovern 2021; Sanofi 2015). Auch hier liegen Gewichtsdaten für die Gruppe der Kinder (6 – < 12 Jahre), der

Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) sowie der Erwachsenen vor. Bei der Gegenüberstellung der vorliegenden Gewichtsangaben aus der Natural History Study und dem Mikrozensus fällt ebenfalls auf, dass das durchschnittliche Gewicht in allen Gruppen niedriger als der deutsche Bundesdurchschnitt ist. So liegt das durchschnittliche Gewicht der Kinder bei 31,1 kg, während laut Mikrozensus das durchschnittliche Gewicht für diese Altersgruppe 32,28 kg beträgt. Bei den Jugendlichen liegt das durchschnittliche Gewicht bei 40,4 kg während im Bundesdurchschnitt die Jugendlichen gleichen Alters ein Gewicht von 58,42 kg aufweisen. Der durchschnittliche Erwachsene in Deutschland wiegt laut Mikrozensus 77,7 kg, die erwachsenen ASMD-Patienten aus der Natural History Study liegen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 66,8 kg deutlich darunter. Auf Basis der Natural History Study ist somit ebenfalls davon auszugehen, dass die Berücksichtigung der durchschnittlichen Gewichtsangaben des Mikrozensus zu einer Überschätzung des tatsächlich anfallenden Jahresdurchschnittsverbrauchs und der Jahrestherapiekosten führt.

Grundsätzliche Betrachtung der Gewichtsangaben der Zulassungsstudien

Auf Basis der Zulassungsstudie ASCEND und ASCEND-Peds liegen Gewichtsangaben für alle betrachteten Patientengruppen vor (Kleinkinder [0 – < 6 Jahre], Kinder [6 – < 12 Jahre], Jugendlichen [12 – < 18 Jahre], Erwachsenen). Bei der Gegenüberstellung der vorliegenden Gewichtsangaben aus den Zulassungsstudien ADCEND und ASCEND-Peds und dem Mikrozensus fällt ebenfalls auf, dass das durchschnittliche Gewicht in allen Gruppen niedriger als der deutsche Bundesdurchschnitt ist. Bei den Kleinkindern liegt das durchschnittliche Gewicht aus der Zulassungsstudie mit 14,33 kg nur leicht unter dem Bundesdurchschnitt von 14,8 kg. In der Gruppe der Kinder liegt das durchschnittliche Gewicht aus der Zulassungsstudie bei 22,76 kg, während laut Mikrozensus das durchschnittliche Gewicht für diese Altersgruppe 32,28 kg beträgt. Bei den Jugendlichen liegt das durchschnittliche Gewicht bei 40,6 kg während im Bundesdurchschnitt die Jugendlichen gleichen Alters ein Gewicht von 58,42 kg aufweisen. Der durchschnittliche Erwachsene in Deutschland wiegt laut Mikrozensus 77,7 kg, die erwachsenen ASMD-Patienten aus der Zulassungsstudie liegen auch hier mit einem durchschnittlichen Gewicht von 64,52 kg deutlich darunter. Auf Basis der Zulassungsstudie ist somit ebenfalls davon auszugehen, dass die Berücksichtigung der durchschnittlichen Gewichtsangaben des Mikrozensus zu einer Überschätzung des tatsächlich anfallenden Jahresdurchschnittsverbrauchs und der Jahrestherapiekosten führt.

Alternative Berechnung der jährlichen Kosten von Olipudase alfa bei Kleinkindern (0 – < 6 Jahre)

Tabelle 3-22: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kleinkindern (0 – < 6 Jahre) im 1. Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND-PEDS)
Durchschnittliches Gewicht	14,8 kg	n. z.	n. z.	14,33 kg
Jahresdurchschnittsverbrauch	876,604 mg	n. z.	n. z.	848,766 mg
	55,2 DF à 4 mg + 37,2 DF à 20 mg	n. z.	n. z.	37,1 DF à 4 mg + 37,2 DF à 20 mg
	55,2 Packungen (1 DF à 4 mg) + 2,44 Packungen (5 DF à 20 mg) + 1 Packung (25 DF à 20 mg)	n. z.	n. z.	37,1 Packungen (1 DF à 4 mg) + 2,44 Packungen (5 DF à 20 mg) + 1 Packung (25 DF à 20 mg)
Jahrestherapiekosten	165.221,59 €	n. z.	n. z.	152.704,54 €
DF: Durchstechflasche; n.z.: nicht zutreffend. Quelle: Eigene Berechnung (Sanofi 2026a)				

Für die Gruppe der Kleinkinder (0 – < 6 Jahre) beträgt laut Mikrozensus das durchschnittliche Gewicht 14,8 kg. Weitere Gewichtsdaten für diese Gruppe liegen nur aus der Zulassungsstudie ASCEND-Peds vor, in der das durchschnittliche Gewicht 14,33 kg betrug. Das durchschnittliche Gewicht in der Zulassungsstudie unterscheidet sich von dem des Mikrozensus um 0,47 kg, daraus ergibt sich ein Unterschied im Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-22). Daraus resultiert ein Unterschied von 12.517,06 € in den jährlichen Kosten von Olipudase alfa.

Alternative Berechnung der jährlichen Kosten von Olipudase alfa bei Kindern (6 – < 12 Jahre)

Tabelle 3-23: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Kindern (6 – < 12 Jahre) im 1. Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND-PEDS)
Durchschnittliches Gewicht	32,28 kg	26 kg	31,1 kg	22,76 kg
Jahresdurchschnittsverbrauch	1.911,944 mg	1.539,98 mg	1.842,053 mg	1.348,075 mg
	104,5 DF à 4 mg + 78,4 DF à 20 mg	109,5 DF à 4 mg + 57,3 DF à 20 mg	84,4 DF à 4 mg + 78,4 DF à 20 mg	71,3 DF à 4 mg + 57,3 DF à 20 mg
	104,5 Packungen (1 DF à 4 mg) + 0,68 Packungen (5 DF à 20 mg) + 3 Packungen (25 DF à 20 mg)	109,5 Packungen (1 DF à 4 mg) + 1,46 Packungen (5 DF à 20 mg) + 2 Packungen (25 DF à 20 mg)	84,4 Packungen (1 DF à 4 mg) + 0,68 Packungen (5 DF à 20 mg) + 3 Packungen (25 DF à 20 mg)	71,3 Packungen (1 DF à 4 mg) + 1,46 Packungen (5 DF à 20 mg) + 2 Packungen (25 DF à 20 mg)
Jahrestherapiekosten	339.993,23 €	271.403,77 €	326.093,07 €	244.986,56 €
DF: Durchstechflasche. Quelle: Eigene Berechnung (Sanofi 2026a)				

Im Epidemiologie-Bericht beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Kinder (6 – < 12 Jahre) 26 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 26 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.539,98 mg. Dies entspricht 109,5 Durchstechflaschen à 4 mg und 57,3 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich zwar mehr Durchstechflaschen à 4 mg, jedoch weniger Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr (Tabelle 3-23). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 339.993,23 € auf 271.403,77€.

In der Natural History Study beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Kinder (6 – < 12 Jahre) 31,1 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.842,053 mg. Dies entspricht 84,4 Durchstechflaschen à 4 mg und 78,4 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr (Tabelle 3-23). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 339.993,23 € auf 326.093,07 €.

In der Zulassungsstudie ASCEND-Peds beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Kinder (6 – < 12 Jahre) 22,76 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 22,76 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.348,075 mg. Dies entspricht 71,3 Durchstechflaschen à 4 mg und 57,3 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich

zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen beider Wirkstärken pro Jahr (Tabelle 3-23). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 339.993,23 € auf 244.986,56 €.

Alternative Berechnung der jährlichen Kosten von Olipudase alfa bei Jugendlichen (12 – < 18 Jahre)

Tabelle 3-24: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) im 1. Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND)
Durchschnittliches Gewicht	58,42 kg	48,7 kg	40,4 kg	40,6 kg
Jahresdurchschnittsverbrauch	3.460,217 mg	2.884,501 mg	2.392,892 mg	2.404,738 mg
	83,4 DF à 4 mg + 157,8 DF à 20 mg	56,2 DF à 4 mg + 135,7 DF à 20 mg	35,1 DF à 4 mg + 116,6 DF à 20 mg	35,1 DF à 4 mg + 116,6 DF à 20 mg
	83,4 Packungen (1 DF à 4 mg) + 1,56 Packungen (5 DF à 20 mg) + 6 Packungen (25 DF à 20 mg)	56,2 Packungen (1 DF à 4 mg) + 2,14 Packungen (5 DF à 20 mg) + 5 Packungen (25 DF à 20 mg)	35,1 Packungen (1 DF à 4 mg) + 3,32 Packungen (5 DF à 20 mg) + 4 Packungen (25 DF à 20 mg)	35,1 Packungen (1 DF à 4 mg) + 3,32 Packungen (5 DF à 20 mg) + 4 Packungen (25 DF à 20 mg)
Jahrestherapiekosten	596.543,97 €	502.270,40 €	422.463,89 €	422.463,89 €
DF: Durchstechflasche. Quelle: Eigene Berechnung (Sanofi 2026a)				

Im Epidemiologie-Bericht beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) 48,7 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 48,7 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.884,501 mg. Dies entspricht 56,2 Durchstechflaschen à 4 mg und 135,7 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen beider Wirkstärken pro Jahr (Tabelle 3-24). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 596.543,97 € auf 502.270,40 €.

In der Natural History Study beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) 40,4 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 40,4 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.392,892 mg. Dies entspricht 35,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 116,6 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen beider Wirkstärken pro Jahr (Tabelle 3-24).

Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 596.543,97 € auf 422.463,89 €.

In der Zulassungsstudie ASCEND-Peds beträgt das durchschnittliche Gewicht in der Gruppe der Jugendlichen (12 – < 18 Jahre) 40,6 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 40,6 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.404,738 mg. Dies entspricht 35,1 Durchstechflaschen à 4 mg und 116,6 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen beider Wirkstärken pro Jahr (Tabelle 3-24). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten belaufen sich statt auf 596.543,97 € auf 422.463,89 €.

Alternative Berechnung der jährlichen Kosten von Olipudase alfa von Erwachsenen

Tabelle 3-25: Jährliche Kosten von Olipudase alfa auf Basis unterschiedlicher Gewichtsdaten bei Erwachsenen im 1. Behandlungsjahr

Betrachtungsebene	Mikrozensus	Epidemiologie-Bericht	Natural History Study	Zulassungsstudie (ASCEND)
Durchschnittliches Gewicht	77,7 kg	70,8 kg	66,8 kg	64,52 kg
Jahresdurchschnittsverbrauch	4.832,94 mg	4.403,76 mg	4.154,96 mg	4.013,144 mg
	88,4 DF à 4 mg + 227,1 DF à 20 mg	86,4 DF à 4 mg + 207 DF à 20 mg	31,1 DF à 4 mg + 206 DF à 20 mg	83,4 DF à 4 mg + 186,9 DF à 20 mg
	88,4 Packungen (1 DF à 4 mg) + 0,42 Packungen (5 DF à 20 mg) + 9 Packungen (25 DF à 20 mg)	86,4 Packungen (1 DF à 4 mg) + 1,4 Packungen (5 DF à 20 mg) + 8 Packungen (25 DF à 20 mg)	31,1 Packungen (1 DF à 4 mg) + 1,2 Packungen (5 DF à 20 mg) + 8 Packungen (25 DF à 20 mg)	83,4 Packungen (1 DF à 4 mg) + 2,38 Packungen (5 DF à 20 mg) + 7 Packungen (25 DF à 20 mg)
Jahrestherapiekosten	836.640,55 €	766.626,44 €	724.967,53 €	695.920,78 €
DF: Durchstechflasche. Quelle: Eigene Berechnung (Sanofi 2026a)				

Im Epidemiologie-Bericht beträgt das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen ASMD-Patienten 70,8 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 70,8 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.403,76 mg. Dies entspricht 86,4 Durchstechflaschen à 4 mg und 207 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen beider Wirkstärken pro Jahr (Tabelle 3-25). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 836.640,55 € auf 766.626,44 €.

In der Natural History Study beträgt das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen ASMD-Patienten 66,8 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 66,8 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.154,96 mg. Dies entspricht 31,1 Durchstechflaschen à

4 mg und 206 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen beider Wirkstärken pro Jahr (Tabelle 3-25). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 836.640,55 € auf 724.967,53 €.

In der Zulassungsstudie ASCEND beträgt das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen ASMD-Patienten 64,52 kg. Auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes von 64,52 kg ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.013,144 mg. Dies entspricht 83,4 Durchstechflaschen à 4 mg und 186,9 Durchstechflaschen à 20 mg pro Jahr. Im Vergleich zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs auf Basis des Mikrozensus ergeben sich somit durchschnittlich weniger Durchstechflaschen beider Wirkstärken pro Jahr (Tabelle 3-25). Die daraus resultierenden jährlichen Kosten von Olipudase alfa belaufen sich statt auf 836.640,55 € auf 695.920,78€.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die eingeschlossenen Patienten in den Zulassungsstudien den durchschnittlichen ASMD-Patienten am besten abbilden, da es sich bei diesen Patienten um behandlungsbedürftige ASMD-Patienten handelt. Legt man die durchschnittlichen Gewichtsangaben der ASMD-Patienten in den Zulassungsstudien zugrunde, ergeben sich 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), die obere Grenze basiert auf dem Durchschnittsgewicht erwachsener ASMD-Patienten (≥ 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 der Berechnung, die auf dem Mikrozensus basiert. Diese realitätsnahe Kostenbetrachtung verdeutlicht, dass die tatsächliche wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem durch die Therapie mit Olipudase alfa niedriger ausfällt als bei standardisierter Berechnung.

In den Epidemiologie-Bericht und in die Natural History Study gingen auch die Daten von ASMD-Patienten mit mildereren Verläufen ein. Da diese Patienten wenig oder kaum unter ihrer Erkrankung leiden, gelten sie gegebenenfalls nicht als gleichermaßen behandlungsbedürftig wie schwerer betroffene Patienten. Es ist möglich, dass Patienten mit milderem Verlauf keine Notwendigkeit für die Behandlung mit Olipudase alfa sehen (Mengel 2022). Dennoch geht auch aus diesen beiden Quellen hervor, dass das Gewicht von ASMD-Patienten deutlich unter dem Durchschnittsgewicht der deutschen Bevölkerung liegt.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best Supportive Care

Die Kosten der zVT sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Olipudase alfa wird überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt. Basierend auf den bisherigen Erfahrungen zur Therapieanwendung von Olipudase alfa seit Markteinführung im Jahr 2022 ist eine präzise Quantifizierung der Versorgungsanteile jedoch weiterhin schwierig. Publierte Real-World-Studien umfassen primär internationale Daten und erlauben daher noch keine belastbare Quantifizierung der Versorgungsanteile spezifisch für Deutschland (Morsy 2025; Raebel 2024). Einige Aspekte, welche einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben können, werden im Folgenden diskutiert.

Kontraindikationen

Die Anwendung von *Xenpozyme*[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) gegen Olipudase alfa oder gegen einen der in der Fachinformation gelisteten Hilfsstoffe, wenn eine patientenindividuelle Desensibilisierung nicht erfolgreich war (Sanofi 2026b).

Es liegen keine Daten für die Anwendung von *Xenpozyme*[®] während der Schwangerschaft vor. Daher sollten vor einer Anwendung die möglichen Vorteile für die Mutter gegenüber den möglichen Risiken für Mutter und Fötus abgewogen werden (Sanofi 2026b).

Therapiebedarf und Patientenpräferenz

Olipudase alfa ist ausschließlich für die Behandlung von ASMD-Patienten zugelassen, bei denen bereits Krankheitsmanifestationen bzw. Symptome aufgetreten sind und die somit als therapiebedürftig gelten. Der Verlauf von ASMD Typ A/B und Typ B kann im Gegensatz zum sehr einheitlichen Krankheitsverlauf von Typ A patientenindividuell variieren (McGovern 2017a). Dennoch hat sich gezeigt, dass bei Einsetzen der Symptome in der Kindheit oftmals ein schwerer Krankheitsverlauf vorliegt (Cassiman 2016; McGovern 2017b). Patienten, bei denen die Symptome erst im späten Jungendalter oder im Erwachsenenalter einsetzen, sind dagegen häufig weniger schwer betroffen (McGovern 2013; McGovern 2017b; Schuchman 2017). Dementsprechend ist zu erwarten, dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen an der therapiebedürftigen Patientenpopulation größer ist als der Anteil der Erwachsenen.

Die Therapieinitiierung mit Olipudase alfa erfolgt aufgrund der komplexen Dosissteigerungsphase nur an einem spezialisierten Fachzentrum. Die 14- bis 16-wöchige Dosissteigerung bedeutet für Patienten, welche weit von einem Fachzentrum entfernt leben, einen hohen logistischen Aufwand. Dieser Aufwand kann die Therapieinitiierung bei einzelnen Patienten erschweren.

Ein weiterer Faktor, welcher sich auf die Patientenpräferenz auswirken könnte, ist die Langfristigkeit der Therapie. Eine Enzyersatztherapie bedeutet – trotz der klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik (z. B. Hepatosplenomegalie, DL_{CO} etc.) und dem Stoppen der Progression – keine Heilung, sondern sie muss ein Leben lang fortgesetzt werden, um ihre Wirkung aufrechtzuerhalten. Entsprechend ist nicht jeder Patient dazu bereit, sich über Jahre hinweg alle 2 Wochen einer bis zu 6-stündige Infusion zu unterziehen. Dies könnte insbesondere bei Patienten mit einem mildereren Krankheitsverlauf der Fall sein. Allerdings ist bekannt, dass Olipudase alfa aufgrund seiner Wirksamkeit eine hohe Therapieakzeptanz sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten hat. Internationale Umfrage- und Interviewstudien mit erwachsenen Patienten und Eltern von pädiatrischen Patienten belegen, dass Olipudase alfa als Enzyersatztherapie überwiegend positiv bewertet wird (Morsy 2025; Raebel 2024). In klinischen Langzeitstudien wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen dokumentiert und die meisten UE waren mild oder moderat (Lachmann 2023; Scarpa 2025; Wasserstein 2023).

Ambulanter/stationärer Sektor

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

Fazit zu den Versorgungsanteilen

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen

sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen zu Dosierung wurde der Fachinformation von *Xenpozyme*[®] (Sanofi 2026b) entnommen. Die Behandlungsdauer und der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels wurden aus den Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt.

Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand 15. März 2026 (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO[®] InfoSystem). Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.6 „Angaben zu Versorgungsanteilen“

Die Informationen zur Beschreibung der Kontraindikationen stammen aus der Fachinformation von *Xenpozyme*[®] (Sanofi 2026b). Die Beschreibung des Therapiebedarfs und der Patientenpräferenz basiert auf ausgewählten adäquaten wissenschaftliche Publikationen (Cassiman 2016; McGovern 2013; McGovern 2017b; McGovern 2017a; Schuchman 2017) sowie auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext (Mengel 2022).

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2026* 2026 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.
3. Lachmann R. H., Diaz G. A., Wasserstein M. P. et al. *Olipudase alfa enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): sustained improvements in clinical outcomes after 6.5 years of treatment in adults*. Orphanet J Rare Dis 2023; 18(1): 94. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02700-x>.
4. 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 2017a; 12(41): 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
5. McGovern M. M., Dionisi-Vici C., Giugliani R. et al. *Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency*. Genet Med 2017b; 19(9): 967–974. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.7>.
6. McGovern M. M., Lippa N., Bagiella E. et al. *Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease*. Genetics in Medicine 2013; 15(8): 618–623. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.4>.
7. McGovern M. M., Wasserstein M. P., Bembi B. et al. *Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation*. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01842-0>.
8. 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>.
9. Mengel E. *Charakterisierung der ASMD-Patientenpopulation in Deutschland*; [Data on file] [unveröffentlicht]. 2022.
10. Morsy A. S., Mbua S., Mathieson T. et al. *Real-life impacts of olipudase alfa: experiences of adults receiving enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency-results from an international survey study*. Orphanet journal of rare diseases 2025; 20(1): 493. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03997-6>.
11. Raebel E. M., Wiseman S., Donnelly C. et al. *Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency*. Orphanet journal of rare diseases 2024; 19(1): 36. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03020-4>.
12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *A prospective, cross-sectional survey study to collect natural history data in patients with Niemann-Pick B disease* [unveröffentlicht]. 2015.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged*

- <18 years with acid sphingomyelinase deficiency (ASCEND-Peds) [unveröffentlicht]. 2020.
14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASCEND)* [unveröffentlicht]. 2021.
 15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *Berechnung der Jahrestherapiekosten für Xenpozyme®* [unveröffentlicht]. 2026a.
 16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). *Fachinformation Xenpozyme® 4 mg/20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2026* 2026b [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
 17. Scarpa M., Diaz G. A., Giugliani R. et al. *Long-Term Safety and Clinical Outcomes With Olipudase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Children and Adolescents With Acid Sphingomyelinase Deficiency*. *Journal of inherited metabolic disease* 2025; 48(5): e70086. <https://doi.org/10.1002/jimd.70086>.
 18. 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>.
 19. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017* [Zugriff: 12.11.2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=15220440&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.
 20. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Mikrozensus 2021 - Fragen zur Gesundheit - Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2021* [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=15220440&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.
 21. Wasserstein M. P., Lachmann R., Hollak C. et al. *Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial*. *Orphanet journal of rare diseases* 2023; 18(1): 378. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02983-0>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die hier aufgeführten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Olipudase alfa stammen aus der Fachinformation mit Stand Januar 2026 (Sanofi 2026).

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Der rasche Abbau von angereichertem Sphingomyelin (SM) durch Olipudase alfa führt zur Bildung von proinflammatorischen Abbauprodukten, die infusionsbedingte Reaktionen und/oder vorübergehend erhöhte Leberenzymwerte verursachen können.

Die Behandlung mit *Xenpozyme*[®] muss immer mit einer Dosissteigerung gemäß den Schemata unten (Tabelle 3-26, Tabelle 3-27 und Tabelle 3-28) eingeleitet werden, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, einschließlich Akute-Phase-Reaktionen, und Erhöhungen der Lebertransaminasen zu minimieren. Alle Anweisungen zur Dosierung und Verabreichung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) sowie zur Zubereitung und Handhabung (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation) sind zu befolgen, um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation). Es ist zu beachten, dass die Dosissteigerung für Kinder und Jugendliche von der für Erwachsene abweicht. Zusätzlich zum Schema zur Dosissteigerung muss die Infusionsrate bei jeder Dosis schrittweise erhöht werden (Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30). Zum Vorgehen nach versäumten Dosen siehe den Unterabschnitt zu versäumten Dosen in der Fachinformation. Eine Heiminfusion sollte erst nach Abschluss der Dosissteigerungsphase in Betracht gezogen werden.

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

Erwachsene*Dosissteigerungsphase*

Die empfohlene Anfangsdosis von *Xenpozyme*[®] bei Erwachsenen beträgt 0,1 mg/kg* (für zusätzliche Hinweise siehe auch den Unterabschnitt zu versäumten Dosen in der Fachinformation), daran anschließend sollte die Dosis gemäß des in Tabelle 3-26 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 3-26 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.

*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 3-27 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 3-27: 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*

Kinder und Jugendliche (0 bis < 18 Jahre)	
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 BMI > 30 wird das Körpergewicht zur Berechnung der *Xenpozyme*[®]-Dosis mithilfe der folgenden Methode (für Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase) geschätzt:

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

Beispiel:

Für einen Patienten mit:

einem BMI von 38,

einem Körpergewicht von 110 kg,

einer Größe von 1,70 m.

Zur Berechnung der zu verabreichenden Dosis wird ein Körpergewicht von $30 \times 1,70^2 = 86,7$ kg verwendet.

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 3-28: *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 3-26) oder für Kinder und Jugendliche (Tabelle 3-27) 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 3-26 oder Tabelle 3-27 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.
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 3-26 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 3-27 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 3-26 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 3-27 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 3-26 und Tabelle 3-27 bei 2 aufeinanderfolgenden Infusionen verabreicht werden.

Überwachung der Transaminasewerte

Transaminasewerte (Alanin-Aminotransferase [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]) sollten vor Einleitung der Therapie bestimmt und während jeder Dosissteigerungsphase überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache des oberen Grenzwerts einer Standardnormalverteilung (Upper Limit of Normal, ULN) betragen, kann die *Xenpozyme*[®]-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Benötigt ein Patient eine Dosisanpassung oder ein Aussetzen der Behandlung, sollte die Wiederaufnahme der Behandlung bei Erwachsenen entsprechend dem in Tabelle 3-26 und bei Kindern und Jugendlichen entsprechend dem in Tabelle 3-27 aufgeführten Schema zur Dosissteigerung und den Empfehlungen im Falle versäumter Dosen (siehe Abschnitt zu versäumten Dosen in der Fachinformation) erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Xenpozyme[®] ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Infusionen sind schrittweise durchzuführen, vorzugsweise mit einer Infusionspumpe.

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

Nach Rekonstitution und Verdünnung wird die Lösung als intravenöse Infusion verabreicht. Nur in Abwesenheit von infusionsbedingten Reaktionen darf die Infusionsgeschwindigkeit während der Infusion schrittweise erhöht werden (bei infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Infusionsgeschwindigkeit und die Infusionsdauer (+/- 5 min) eines jeden Schrittes der Infusion sind in Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30 aufgeführt.

Bei der Bestimmung der Infusionsgeschwindigkeit in den Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30 ist die Dosis aus dem Schema zur Dosissteigerung zu verwenden, die entweder in Tabelle 3-26 (Erwachsene) oder in Tabelle 3-27 (Kinder und Jugendliche) aufgeführt ist.

Tabelle 3-29: 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 3-26

Tabelle 3-30: 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 3-27

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.

Heiminfusion während der Erhaltungsphase

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

Bei der Verabreichung von *Xenpozyme*[®] muss eine geeignete medizinische Betreuung, einschließlich in Notfallmaßnahmen geschultes Personal, vorhanden sein. Bei anaphylaktischen oder anderen Akutreaktionen sind die Infusion von *Xenpozyme*[®] unverzüglich abubrechen, geeignete medizinische Maßnahmen einzuleiten und ein Arzt zu konsultieren. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollten nachfolgende Infusionen nur in einer Umgebung erfolgen, in der eine Ausrüstung für Wiederbelebungsmaßnahmen verfügbar ist. Bei der Heiminfusion sollten Dosis und Infusionsgeschwindigkeit identisch mit denen sein, die im klinischen Umfeld angewendet wurden und nicht ohne Anordnung durch den verschreibenden Arzt geändert werden. Bei versäumten Dosen oder verspäteter Infusion sollte der verschreibende Arzt kontaktiert werden, da nachfolgende Infusionen möglicherweise in einem überwachten klinischen Umfeld erfolgen müssen.

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).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Keine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

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

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien traten bei ca. 60 % der mit *Xenpozyme*[®] behandelten Patienten IAR auf. Zu diesen IAR zählten Überempfindlichkeitsreaktionen und Akute-Phase-Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die häufigsten IAR waren Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis zu 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle, sind nach Überdosierung während der Dosissteigerungsphase aufgetreten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9 der Fachinformation).

Überempfindlichkeit/Anaphylaxie

Von Patienten, die mit *Xenpozyme*[®] behandelt wurden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In klinischen Studien traten Überempfindlichkeitsreaktionen bei 9 (22,5 %) Erwachsenen und 9 (45 %) Kindern und Jugendlichen auf, darunter ein pädiatrischer Patient mit Anaphylaxie.

Behandlung

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

Bei schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie ist *Xenpozyme*[®] unverzüglich abzusetzen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Der verschreibende Arzt muss die Risiken und den Nutzen der erneuten Gabe von *Xenpozyme*[®] nach einer Anaphylaxie oder schweren Überempfindlichkeitsreaktion abwägen. Wird eine erneute Verabreichung von *Xenpozyme*[®] nach einer Anaphylaxie in Erwägung gezogen, sollte sich der verschreibende Arzt hinsichtlich der erneuten Verabreichung mit dem lokalen Vertreter von Sanofi beraten. Bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit kann ein Desensibilisierungsverfahren für *Xenpozyme*[®] in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei solchen Patienten ist bei der erneuten Verabreichung von *Xenpozyme*[®] äußerste Vorsicht geboten und es muss eine geeignete Ausrüstung für Wiederbelebensmaßnahmen verfügbar sein.

Bei leichten oder mittelschweren IAR kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion vorübergehend unterbrochen, die Dauer der einzelnen Schritte bei einer Einzelinfusion verlängert und/oder die Dosis von *Xenpozyme*[®] verringert werden. Wenn bei einem Patienten eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die erneute Dosissteigerung gemäß dem in Tabelle 3-26 für Erwachsene und in Tabelle 3-27 für Kinder und Jugendliche beschriebenen Schema erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Immunogenität

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen wurden während der klinischen Studien behandlungsbedingte Antikörper gegen das Arzneimittel (Anti-Drug Antibodies, ADA) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von sich entwickelnden ADA auftreten. Die Mehrheit der IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und mit klinischen Standardverfahren zu behandeln. Bei Patienten, bei denen eine schwere

Überempfindlichkeitsreaktion auf Olipudase alfa auftrat, kann ein Test auf Immunglobulin (Ig)E-ADA in Erwägung gezogen werden.

Auch wenn in den klinischen Studien kein Wirksamkeitsverlust berichtet wurde, kann ein Test auf IgG-ADA in Erwägung gezogen werden, falls das Ansprechen auf die Therapie nachlässt.

Vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte

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

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

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,60 mg Natrium pro 4-mg-Durchstechflasche oder 3,02 mg Natrium pro 20-mg-Durchstechflasche, entsprechend 0,03 % beziehungsweise 0,15 % der von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) für einen Erwachsenen oder Jugendlichen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g und ≤ 0,08 % beziehungsweise ≤ 0,38 % der für ein Kind unter 16 Jahren maximal vertretbaren täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird geraten, während der Behandlung sowie bei Absetzen von *Xenpozyme*[®] bis 14 Tage nach der letzten Dosisgabe eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olipudase alfa in die Muttermilch übergeht. Olipudase alfa wurde in der Milch säugender Mäuse nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit *Xenpozyme*[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei mit *Xenpozyme*[®] behandelten Patienten berichtet und kamen in Form von Extrasystolen im Kontext einer anamnestisch bekannten Kardiomyopathie bei einem (2,5 %) erwachsenen Patienten und in Form von anaphylaktischer Reaktion, Urtikaria, Ausschlag, Überempfindlichkeit und erhöhtem ALT-Wert bei jeweils einem (5 %) pädiatrischen Patienten vor. Die Inzidenz schwerwiegender IAR aufgrund von Überempfindlichkeit war bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen. Ein erwachsener Patient brach die Behandlung aufgrund eines wiederkehrenden Ausschlages ab.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Kopfschmerzen (31,7 %), Urtikaria (26,7 %), Fieber (25 %), Übelkeit (20 %), Abdominalschmerzen (16,7 %), Erbrechen (16,7 %), Pruritus (13,3 %), Myalgie (13,3 %), Ausschlag (11,7 %), Schmerzen im Oberbauch (10 %), Erythem (10 %), und Erhöhung des C-reaktiven Protein-Werts (11,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die in der gepoolten Sicherheitsanalyse der klinischen Studien berichtet wurden, sind in Tabelle 3-31 nach Systemorganklasse angegeben, wobei folgende Häufigkeitskategorien verwendet wurden: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-31: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mit *Xenpozyme*[®] behandelten Patienten in der gepoolten Analyse der klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaxie und Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Okuläre Hyperämie, Augenbeschwerden, Augenjucken
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallung, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharynxödem, pharyngeale Schwellung, Engegefühl im Hals, Giemen, Kehlkopfirritation, Dyspnoe, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch	Diarrhö, abdominale Beschwerden, gastrointestinale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Erythem	Angioödem, fixes Exanthem, papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, juckender Ausschlag,

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Sehr häufig	Häufig
		morbilliformer Ausschlag, Knötchen, Makula
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Schmerz, Schüttelfrost, Schmerzen an der Katheterstelle, katheterstellenbedingte Reaktion, Pruritus an der Katheterstelle, Schwellung an der Katheterstelle, Ermüdung, Asthenie
Untersuchungen	Erhöhung des C-reaktiven Proteins	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Aspartataminotransferase, Erhöhung des Serum-Ferritin-Werts, C-reaktives Protein anormal, Erhöhung der Körpertemperatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion Associated Reaction, IAR) wurden bei 57,5 % der Erwachsenen und bei 65 % der Kinder und Jugendlichen berichtet. Symptome einer IAR, die am häufigsten bei erwachsenen Patienten berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (25 %), Übelkeit (17,5 %), Urtikaria (17,5 %), Myalgie (12,5 %), Arthralgie (10 %), Fieber (10 %), Pruritus (10 %), Erbrechen (7,5 %), Abdominalschmerzen (7,5 %), Erythem (7,5 %) und Ermüdung (7,5 %). Symptome einer IAR, die am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurden, waren Fieber (40 %), Urtikaria (40 %), Erbrechen (30 %), Erhöhung des C-reaktiven Proteins (20 %), Kopfschmerzen (20 %), Übelkeit (20 %), Erythem (15 %), Ausschlag (15 %), Erhöhung des Serum-Ferritin-Werts (15 %), Abdominalschmerzen (10 %) und Pruritus (10 %). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie, traten in klinischen Studien bei 30 % der Patienten auf, darunter 22,5 % Erwachsene und 45 % Kinder und Jugendliche. Die am häufigsten berichteten Symptome einer IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit waren Urtikaria (25 %), Pruritus (10 %), Erythem (10 %) und Ausschlag (8,3 %).

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei pädiatrischen Patienten sowohl in klinischen Studien als auch nach der Markteinführung berichtet. Bei einigen dieser Patienten wurden Anti-Olipudase-alfa-IgE-Antikörper nachgewiesen. Obwohl ein individuell angepasstes Desensibilisierungsschema bestimmten Patienten ermöglichte, die Langzeitbehandlung mit der empfohlenen Erhaltungsdosis wieder aufzunehmen, gab es auch Fälle, in denen die

Desensibilisierung keinen Erfolg zeigte und die Behandlung aufgrund anaphylaktischer Reaktionen vor Erreichen der Erhaltungsdosis abgebrochen werden musste.

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

Erhöhte Transaminasewerte

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

Insgesamt gingen die mittleren ALT-Werte nach 52-wöchiger Behandlung mit *Xenpozyme*[®] um 46,9 % und die AST-Werte um 40,2 % im Vergleich zu den Ausgangswerten zurück. Bei erwachsenen Patienten wiesen alle 16 Patienten mit zu Studienbeginn erhöhten ALT-Werten und 10 von 12 Patienten mit zu Studienbeginn erhöhten AST-Werten Werte im Normbereich auf.

Immunogenität

Insgesamt bildeten 19 von 40 (47,5 %) erwachsenen Patienten und 15 von 20 (75 %) Kindern und Jugendlichen, die mit *Xenpozyme*[®] behandelt wurden, während der Behandlung ADA. Die mediane Zeit zur Serokonversion nach der 1. Infusion von *Xenpozyme*[®] betrug bei Erwachsenen ungefähr 52 Wochen und bei Kindern und Jugendlichen 12 Wochen. Die Mehrheit der ADA-positiven Patienten (16 von 19 Erwachsenen und 10 von 15 Kindern und Jugendlichen) zeigten ein geringfügiges ADA-Ansprechen (Spitzentiter ≤ 400) oder wurden wieder ADA-negativ. 3 ADA-positive Erwachsene und 4 ADA-positive Kinder und Jugendliche entwickelten intermediäre ADA-Antworten (der Spitzentiter lag im Bereich von 800–6.400). 8 der 19 ADA-positiven Erwachsenen und 9 der 15 ADA-positiven Kinder und Jugendlichen hatten neutralisierende Antikörper, welche die Aktivität von Olipudase alfa hemmten. Lediglich 2 Erwachsene sowie 3 Kinder und Jugendliche wiesen zu mehr als einem Zeitpunkt neutralisierende Antikörper auf. Bei einem pädiatrischen Patienten kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion und der Bildung von IgE-ADA sowie IgG-ADA mit einem Spitzentiter von 1.600.

Es wurden keine Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von *Xenpozyme*[®] bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Patienten, die behandlungsbedingte ADA bildeten, traten bei einem größeren Anteil behandlungsbedingte IAR (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen) auf als bei Patienten ohne behandlungsbedingte ADA (70,6 % vs. 46,2 %).

Kinder und Jugendliche

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

Langzeitanwendung

Die mediane Expositionsdauer betrug 4,95 Jahre (Spanne: 0,4 bis 9,6 Jahre) bei Erwachsenen und 6,15 Jahre (Spanne 4,3 bis 8,2 Jahre) bei Kindern und Jugendlichen. Insgesamt war das Muster der Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei der Langzeitanwendung beobachtet wurden, ähnlich dem im ersten Jahr der Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>.

Überdosierung

Fälle einer *Xenpozyme*[®]-Überdosierung wurden bei Kindern und Jugendlichen während der Dosissteigerung berichtet. Bei einigen dieser Patienten traten innerhalb von 24 Stunden nach Behandlungsbeginn schwerwiegende Nebenwirkungen auf, darunter auch Todesfälle. Zu den wichtigsten klinischen Befunden gehörten Atemstillstand, Hypotonie, deutlich erhöhte Werte bei Leberfunktionstests und gastrointestinale Blutungen.

Es ist kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von *Xenpozyme*[®] bekannt. Im Falle einer Überdosierung muss die Infusion sofort gestoppt und der Patient in einem Krankenhaus engmaschig auf die Entwicklung von IAR, einschließlich Akute-Phase-Reaktionen, überwacht werden. Zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8. der Fachinformation.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit***Ungeöffnete Durchstechflaschen***

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 2–8°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 2–8°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 2–8°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 2–8°C, gefolgt von 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) nicht überschreiten sollten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8°C).

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

Art und Inhalt des Behältnisses***Xenpozyme® 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung***

4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 5-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit silikonisiertem Lyophilisierungsstopfen aus Chlorbutylelastomer und Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff.

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

Xenpozyme® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Infusionen sind schrittweise und vorzugsweise mit einer Infusionspumpe durchzuführen.

Zubereitung der Infusionslösung gemäß Dosierung

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

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

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

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

- 2) Erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 20–30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können
- 3) Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem

1,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine 4-mg-Durchstechflasche

5,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine 20-mg-Durchstechflasche

mit langsamer, tropfenweiser Zuführung an der Innenseite der Durchstechflasche gegeben wird

- 4) Jede Durchstechflasche schräg halten und vorsichtig hin- und herrollen. Jede Durchstechflasche ergibt eine klare, farblose Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml
- 5) Rekonstituierte Lösung in den Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Die *Xenpozyme*[®]-Lösung muss klar und farblos sein. Durchstechflaschen mit lichtundurchlässigen Partikeln oder Verfärbungen dürfen nicht verwendet werden
- 6) Das der verschriebenen Dosis entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der geeigneten Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen und mit 0,9 % (9 mg/ml)

Natriumchlorid-Injektionslösung je nach Infusionsvolumen in einer Spritze oder einem Infusionsbeutel verdünnen (siehe Tabelle 3-32 für empfohlenes Gesamtvolumen der Infusion abhängig vom Alter und/oder Gewicht des Patienten)

Tabelle 3-32: Empfohlene Volumina für die Infusion

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

- Variable Infusionsendvolumina nach Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen (Tabelle 3-32):
 - Infusionslösung mit 0,1 mg/ml zubereiten, indem 0,25 ml (1 mg) der in Schritt 3) rekonstituierten Lösung und 9,75 ml 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer leeren 10-ml-Spritze gemischt werden
 - Erforderliches Volumen (ml) für die Patientendosis (mg) berechnen
Beispiel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen zwischen 5 und 20 ml mit einer Spritze:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung langsam an der Innenseite der leeren Spritze abgeben
 - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung in der Spritze vermeiden)
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen ab 50 ml mit einem Infusionsbeutel:

- Leerer Infusionsbeutel:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) langsam in den sterilen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben
 - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung im Beutel vermeiden)
 - Vorgefüllter Infusionsbeutel:
 - Aus dem mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel ein entsprechendes Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung entnehmen, um ein Endvolumen wie in Tabelle 3-32 angegeben zu erhalten
 - Langsam das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) in den Infusionsbeutel geben (Schaumbildung im Beutel vermeiden)
- 7) Spritze oder Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig umdrehen. Nicht schütteln. Da es sich hierbei um eine Proteinlösung handelt, tritt nach dem Verdünnen gelegentlich eine leichte Ausflockung (beschrieben als dünne transparente Fäden) auf.
- 8) Die verdünnte Lösung muss bei der Verabreichung durch einen 0,2-µm-Inline-Leitungsfilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.
- 9) Nach Abschluss der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

Entsorgung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Xenpozyme® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (EMA 2026). 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 (Sanofi 2026).

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

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

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Annex IV des European Public Assessment Report

Für Olipudase alfa (Xenpozyme®) liegt ein Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) vor (EMA 2026). In diesem werden folgende Angaben gemacht, welche in der aktuellen Fachinformation umgesetzt wurden:

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum Periodischen Sicherheitsbericht (Periodic Safety Update Report, PSUR) für Olipudase alfa zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht neuer verfügbarer Daten zu anaphylaktischen Reaktionen aus Spontanmeldungen, einschließlich eines Falles mit positiven Re-Challenges trotz

Desensibilisierung, ist der PRAC der Ansicht, dass neue Informationen zum Auftreten anaphylaktischer Reaktionen eingegangen sind, die dem verschreibenden Arzt zur Verfügung gestellt werden müssen. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Olipudase alfa enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Olipudase alfa der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Olipudase alfa enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern (EMA 2026).

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gemäß Anhang II D der EPAR

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von *Xenpozyme*[®] in den einzelnen Mitgliedsstaaten stimmt der MAH Inhalt und Format des Schulungsprogramms einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und sonstige Aspekte des Programms mit der national zuständigen Behörde ab.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, spezifische Sicherheitsbedenken zu minimieren.

Der 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
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen

1 Schulungsmaterial für Angehörige von Heilberufen

1.1. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe enthält die folgenden Hauptelemente:

- Auf dem Deckblatt die Kontaktdaten des verschreibenden/behandelnden Arztes/des Zentrums, das jederzeit zu erreichen ist
- Erinnerung daran, vor Beginn der Behandlung die Fachinformation (SmPC) zu lesen
- Um sicherzustellen, dass auf das Risiko der Immunogenität, deren Überwachung und Behandlung geachtet wird, enthält der Leitfaden folgende Informationen:
 - Es ist erforderlich, dass bei einer Heiminfusion das medizinische Fachpersonal in Notfallmaßnahmen geschult ist und vor Infusionsbeginn Gerätschaften für Wiederbelebensmaßnahmen bereitgelegt haben muss.
 - Informationen zu Anzeichen und Symptomen von IAR, schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie sowie empfohlene Maßnahmen zur Behandlung von UAW bei deren Auftreten
 - Erinnerung daran, ausschließlich die vom Arzt verschriebene Erhaltungsdosis (mg/kg) zu verabreichen
- Anweisung, sich an den verschreibenden/behandelnden Arzt zu wenden, wenn beim Patienten Anzeichen oder Symptome von IAR, Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie auftraten oder wenn eine oder mehrere Infusionen des Patienten versäumt oder verspätet durchgeführt wurden
- Medizinische Beurteilung des Patienten vor Verabreichung der Heiminfusion
- Anforderungen und Organisation der Heiminfusion, einschließlich Gerätschaften, Vorbehandlung und Notfallbehandlung
- Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels, einschließlich aller Schritte der Zubereitung, Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung, um dem Risiko von Medikationsfehlern vorzubeugen

- Eine Berechnungsvorlage zur Herstellung der Infusionslösung auf Basis der verschriebenen Erhaltungsdosis und des Körpergewichts des Patienten mit dem Hinweis, die Berechnung und das Infusionsdatum zu dokumentieren
- Die Berechnungsvorlage kann als Basis für die Dokumentation der Infusionsdaten in der Patientenakte dienen
- Erinnerung zu prüfen, ob weitere Materialien benötigt werden
- Erinnerung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Ereignissen wie Medikationsfehlern, Schwangerschaft und Stillzeit

2. Schulungsmaterialien für Patienten:

2.1 Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Die Patientenkarte enthält die folgenden Elemente:

- Aufforderung an Patienten/Betreuungspersonen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn auf der Karte aufgeführte Anzeichen und Symptome von IAR, schwere Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie auftreten oder sich während und nach der Infusion verschlimmern, und dass dem behandelnden/verschreibenden Arzt das Ereignis zu melden ist
- Kontaktdaten des verschreibenden/behandelnden Arztes / des Zentrums, das jederzeit zu erreichen ist
- Aufforderung, dass Frauen im gebärfähigen Alter mit ihrem Arzt über die Notwendigkeit wirksamer Kontrazeptionsmaßnahmen während der Behandlung sowie bei Absetzen von *Xenpozyme*[®] bis 14 Tage nach der letzten Dosisgabe, sprechen müssen
- Aufforderung an Frauen im gebärfähigen Alter, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden und zu stillen (EMA 2026)

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

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

Tabelle 3-33: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit und infusions-assoziierte Reaktionen (IAR) Überempfindlichkeit ausgelöst von Anti-Drug-Antikörper	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 3 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion für Angehörige der Heilberufe Patientenkarte zur sicheren Anwendung für Patienten / Betreuungspersonen
Wichtige potentielle Risiken		
Heiminfusion	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.9 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion für Angehörige der Heilberufe
Anwendung während der Schwangerschaft	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	Patientenkarte für Patienten / Betreuungspersonen
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Quelle: EU Risk Management Plan für <i>Xenpozyme®</i> (EMA 2025; EMA 2026)		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 Angaben in Abschnitt 3.4 basieren auf der Fachinformation und dem EPAR von Olipudase alfa (EMA 2022; Sanofi 2026).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. European Medicines Agency (EMA). *Xenpozyme: EPAR-Public assessment report 2022* [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xenpozyme-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). *Xenpozyme: EPAR-Risk-management-plan 2025* [Zugriff: 12.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/xenpozyme-epar-risk-management-plan_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). *Xenpozyme: EPAR - Product Information 2026* [Zugriff: 03.03.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xenpozyme-epar-product-information_de.pdf.
4. 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/>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-34 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Transaminasen	Transaminasewerte (Alaninaminotransferase [ALT] und Aspartataminotransferase [AST]) <u>sollten</u> vor Einleitung der Therapie bestimmt und während jeder Dosissteigerungsphase überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN (Upper Limit of Normal, oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung) betragen, kann die <i>Xenpozyme</i> [®] -Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen	Nein

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Behandlung der ASMD erfolgen. [Abschnitt 4.4, Seite 4]	
2	Intravenöse Infusionstherapie mit Olipudase alfa	Die Behandlung mit <i>Xenpozyme</i>[®] <u>sollte</u> unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von <i>Xenpozyme</i>[®] ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das Zugriff auf geeignete medizinische Notfallmaßnahmen hat, mit denen mögliche schwere Reaktionen wie schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen behandelt werden können. [Abschnitt 4.2, Seite 1] <i>Xenpozyme</i>[®] ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Infusionen sind schrittweise durchzuführen, vorzugsweise mit einer Infusionspumpe. Ungefähre Infusionsdauer: 220 min [Abschnitt 4.2, Seite 2] Am Ende der Infusion (wenn die Spritze oder der Infusionsbeutel leer ist) sollte die Infusionsleitung mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden. [Abschnitt 4.2, Seite 2]	Nein
3	Beobachtung und Betreuung bei und nach der Gabe von Olipudase alfa	Während der Infusion <u>sollte</u> auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen (IAR; infusion-associated reactions) wie Kopfschmerzen,	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie andere Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit geachtet werden. Je nach Schweregrad der Symptome kann die Infusion bei Bedarf verlangsamt, unterbrochen oder abgebrochen und geeignete medizinische Maßnahmen können eingeleitet werden. [Abschnitt 4.2, Seite 2] Die Patienten sollten während und für einen gemäß klinischer Beurteilung angemessenen Zeitraum nach der Infusion engmaschig überwacht werden. [Abschnitt 4.4, Seite 3]	
4	Anti-olipudase alfa IgE Antikörper Test	Bei Patienten, bei denen eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Olipudase alfa auftrat, <u>kann</u> ein Test auf IgE ADA <u>in Erwägung gezogen werden</u> . [Abschnitt 4.4, Seite 3]	Nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Olipudase alfa *Xenpozyme*[®] ist Januar 2026 (Sanofi 2026).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-34 bei.

Für das zu bewertende Arzneimittel fallen keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen an.

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

Für die obenstehenden Angaben wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 31. März 2026 (Stand: 2. Quartal 2026) verwendet (KBV 2026).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2026* 2026 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.
2. 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/>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-35 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Olipudase alfa vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-35: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend, da Olipudase alfa vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) LPI: Last Patient In; LPFV: Last Patient First Visit; SAS: Statistical Analysis System.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.