

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit
Miglustat)

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 19.03.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cipaglucosidase alfa wie folgt ergänzt:**

Cipaglucosidase alfa

Beschluss vom: 1. Februar 2024
In Kraft getreten am: 1. Februar 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. März 2023):

Pombiliti (Cipaglucosidase alfa) ist eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alglucosidase alfa

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-79) und dem Addendum (A23-133) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der Fähigkeit, sich zu bewegen und im Energielevel.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PROPEL: RCT, direkter Vergleich: Cipaglucoisidase alfa + Miglustat vs. Alglucoisidase alfa + Placebo, Behandlung über 52 Wochen

Mortalität

Endpunkt	Cipaglucoisidase alfa + Miglustat		Alglucoisidase alfa + Placebo		Cipaglucoisidase alfa + Miglustat vs. Alglucoisidase alfa + Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Gesamtmortalität					
	85	0 (0)	38	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Cipaglusidase alfa + Miglustat		Alglucosidase alfa + Placebo		Cipaglusidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
R-PAct / PROMIS: jeweils Verschlechterung^b (zu Woche 52):					
körperliche Funktion (R-PAct)	85	1 (1)	38	0 (0)	–
körperliche Funktion (PROMIS Physical Function)	85	0 (0)	38	1 (3)	–
Fatigue (PROMIS Fatigue)	85	5 (6)	38	3 (8)	0,78 [0,18; 3,39] 0,739
Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)	Keine geeigneten Daten				
Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)	85	4 (5)	38	0 (0)	1,41 [0,36; 5,54] 0,618
SGIC: Verschlechterung^c (zu Woche 52):					
allgemeines körperliches Wohlbefinden	85	15 (18)	38	11 (29)	0,65 [0,33; 1,26]; 0,199
Atemanstrengung	85	7 (8)	38	4 (11)	0,79 [0,23; 2,75]; 0,715
Muskelkraft	85	15 (18)	38	11 (29)	0,65 [0,34; 1,25]; 0,195
Muskelfunktion	85	12 (14)	38	11 (29)	0,50 [0,25; 1,02]; 0,057
Fähigkeit, sich zu bewegen	85	9 (11)	38	13 (34)	0,32 [0,15; 0,67]; 0,002
Aktivitäten des täglichen Lebens	85	8 (9)	38	5 (13)	0,82 [0,28; 2,41]; 0,714
Energielevel	85	9 (11)	38	9 (24)	0,40 [0,18; 0,88]; 0,023
Muskelschmerzen	85	16 (19)	38	9 (24)	0,78 [0,37; 1,66]; 0,515

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat		Alglucosidase alfa + Placebo		Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a

^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode; stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzyersatztherapie-Status; mittels SGIC erhobene Endpunkte: fehlende Werte wurden mit dem letzten erhobenen Wert nach Studienbeginn (post-Baseline) ersetzt (LOCF).

^b Responseschwelle: 15 % der jeweiligen Skalenspannweite (basierend auf den transformierten Werten).

^c Definiert als etwas verschlechtert, stark verschlechtert und sehr stark verschlechtert im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation.

Verwendete Abkürzungen:

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n : Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PROMIS: Patient Reportet Outcome Measurement Information System; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity; RR: relatives Risiko; SGIC: Subject’s global Impression of Change

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat			Alglucosidase alfa + Placebo			Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
körperliche Belastbarkeit							
6MWT [Meter]	81	357,93 (111,84)	21,44 (5,75) ^c	37	350,14 (119,78)	16,11 (8,58) ^c	5,33 [-15,21; 25,88]; 0,608 ^c
motorische Funktion							
GSGC Gesamtwert ^d	72	14,27 (5,04)	-0,56 (0,28)	31	13,97 (4,82)	0,74 (0,43)	-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,015 SMD [95 %-KI] -0,51 [-0,94; -0,08]
Gang ^e	73	2,71 (1,09)	-0,09 (0,08)	35	2,67 (1,01)	0,12 (0,12)	-0,21 [-0,50; 0,08]
Treppensteigen ^e	67	3,63 (1,77)	-0,30 (0,14)	30	3,46 (1,84)	0,25 (0,21)	-0,55 [-1,06; -0,05]
Gowers Manöver ^e	63	4,41 (1,66)	0,12 (0,12)	27	4,52 (1,55)	0,10 (0,18)	0,01 [-0,42; 0,45]

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat			Alglucosidase alfa + Placebo			Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Aufstehen vom Stuhl ^f	73	3,84 (1,61)	-0,22 (0,12)	32	3,91 (1,54)	0,09 (0,19)	-0,31 [-0,76; 0,15]
Benötigte Zeit [Sekunden], um die einzelnen GSGC-Tests zu absolvieren ^g (ergänzend dargestellt)							
- Gang [Sekunden]	80	9,68 (7,63)	-0,60 (0,63)	36	9,53 (5,44)	1,96 (0,95)	-2,56 [-4,85; -0,27]
- Treppensteigen [Sekunden]	78	13,95 (70,97)	-6,70 (0,85)	35	7,95 (9,67)	-3,64 (1,28)	-3,06 [-6,15; 0,04]
- Gowers Manöver [Sekunden]	61	10,84 (7,45)	-0,35 (0,79)	26	15,30 (11,68)	-1,92 (1,25)	1,57 [-1,44; 4,58]
- Aufstehen vom Stuhl [Sekunden]	77	13,58 (86,05)	-7,50 (0,41)	33	4,42 (5,19)	-6,71 (0,63)	-0,80 [-2,305; 0,711]
TUG [Sekunden] (ergänzend dargestellt)	75	12,88 (10,14)	-0,40 (0,76)	32	11,37 (4,99)	0,03 (1,19)	-0,43 [-3,29; 2,42]; 0,763
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^h	84	68,86 (18,25)	0,05 (1,54)	37	71,91 (15,20)	3,87 (2,36)	-3,82 [-9,51; 1,87]; 0,187
<p>^a Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>^b wenn nicht anders angegeben, MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA ohne Modellierung wiederholter Messungen; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn, Enzyersatztherapie-Status, Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe</p> <p>^c MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn, Enzyersatztherapie-Status, Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe</p> <p>^d Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 4 bis 27); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>^e Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 1 bis 7); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p>							

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat			Alglucosidase alfa + Placebo			Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>^f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 1 bis 6); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>^g Die benötigte Zeit geht nicht in den GSGC Gesamtwert ein.</p> <p>^h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100); positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ANCOVA: Kovarianzanalyse; GSGC: Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat		Alglucosidase alfa + Placebo		Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
UEs (ergänzend dargestellt)	85	81 (95)	38	37 (97)	–
SUEs	85	8 (9)	38	1 (3)	3,58 [0,50; 25,61]; 0,205
Abbruch wegen UEs	85	2 (2)	38	1 (3)	0,86 [0,09; 8,63]; 0,898

Verwendete Abkürzungen: n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform

ca. 170 – 1760 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Pombiliti (Wirkstoff: Cipagluco­sidase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/pombiliti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cipagluco­sidase alfa	624 935,79 €
Miglustat	5 794,81 €
Gesamt:	630 730,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alglucosidase alfa	616 383,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit CiplaglucoSIDase alfa eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit CiplaglucoSIDase alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken