



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Amicus Therapeutics GmbH	44

5.2	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	77
5.3	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.....	83
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	87
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. Young, Ärztlicher Direktor Medical Park, Bad Feilnbach	92
5.6	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	98
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	104
5.8	Stellungnahme von Dr. Eugen Mengel, Gründer und CEO der SphinCS GmbH & SphinCS Lyso gemeinnützige UG	108
D.	Anlagen	111
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	111
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	122

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs CipaglucoSIDase alfa am 1. August 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. August 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von CipaglucoSIDase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cipagluco­sidase alfa (Pombiliti) gemäß Fachinformation

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 01.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat:
Alglucosidase alfa

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Cipaglucoisidase alfa auch Alglucoisidase alfa zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (z.B. Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Ergotherapie) kommen in der vorliegenden Indikation in Betracht.
- zu 3. Es liegen bislang keine Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der vorliegenden Indikation vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet ist stark limitiert. In die Evidenzsynopse konnten keine Cochrane Reviews eingeschlossen werden. Es konnte ein systematischer Review berücksichtigt werden und mangels höherwertiger Evidenz wurde für die vorliegende Indikation ergänzend die Leitlinie Van der Ploeg AT et al., 2017 herangezogen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet „für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe“ eine Behandlung mit Alglucosidase alfa einen etablierten Therapiestandard dar.

Demzufolge wird für Cipagluco­sidase alfa/ Miglustat in der vorliegenden Indikation der Wirkstoff Alglucosidase alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusätzlich liegen in der vorliegenden Evidenz Empfehlungen für nicht-medikamentöse Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (z.B. Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Ergotherapie) vor. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie PROPEL vor. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie mit den Behandlungsarmen Cipagluco­sidase alfa (20 mg/kg alle 2 Wochen) plus Miglustat (gewicht­abhängig 195 bzw. 260 mg) (n = 85) und Alglucosidase alfa (20 mg/kg alle 2 Wochen) plus Placebo (n = 38), die in 62 Zentren weltweit durchgeführt wurde.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit mittels Genotypisierung bestätigter LOPD-Diagnose, einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, einer forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sitzen von ≥ 30 % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene und zwei 6-Minuten-Gehtests (6MWT), wobei die zurückgelegte Distanz ≥ 75 m und ≤ 90 % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (basierend auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht) betragen musste. Patientinnen und Patienten, die im Wachzustand > 6 Stunden pro Tag eine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung benötigten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es wurde stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und der Vorbehandlung (Enzymersatztherapie-naiv vs. -vorbehandelt) randomisiert. Die Behandlungen erfolgten gemäß den jeweiligen Fachinformationen über 52 Wochen. Eine Vorbehandlung mit Alglucosidase alfa war erlaubt und hatte bei etwa 80 % der Studienteilnehmenden stattgefunden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für einige der patientenrelevanten Endpunkte (körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT, Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, motorische Funktion mittels GSGC) Responderanalysen für den Auswertungszeitraum bis Woche 52 vor, die jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da im vorliegenden Anwendungsgebiet die Auswertungen zum Zeitpunkt Woche 52 relevant sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körperliche Funktion mittels R-PAct

Das Instrument Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Auswirkungen des Morbus Pompe auf Aktivitäten des täglichen Lebens und soziale Teilhabe. Der Fragebogen besteht aus 18 Items und wird für die vorliegende Indikation als validiert erachtet. Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt, bei denen eine adäquate Transformierung der Daten auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 vorgenommen wurde. In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant. Die Responseschwelle für eine Verschlechterung war definiert als Abnahme um 15 % der Skalenspannweite, d.h. um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn. Es liegt ein hoher Anteil an fehlenden Werten vor (27,1 % im Cipglucosidase alfa-Arm und 15,8 % im Alglucosidase alfa-Arm), die der pharmazeutische Unternehmer mittels Imputationsverfahren ersetzt; die Ergebnisse können für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Im Ergebnis erreichte nur eine Person aus dem Behandlungsarm mit Cipglucosidase alfa und keine Personen aus dem Vergleichsarm diese Schwelle, sodass kein relevanter Unterschied für die Nutzenbewertung ableitbar ist.

Körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe, Funktion der oberen Extremitäten mittels PROMIS

PROMIS (Patient Reported Outcome Measurement Information System) ist ein generisches System verschiedener Instrumente zur Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit. Vorliegend wurden in der Studie die patientenberichteten Fragebögen PROMIS Physical Function Short Form 20a, PROMIS Fatigue Short Form 8a, PROMIS Dyspnea Severity Short Form 10a und PROMIS Upper Extremity Short Form 7a eingesetzt. Die Auswahl dieser Instrumente wird für die vorliegende Indikation als adäquat angesehen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt, bei denen eine Transformierung der Daten gemäß den Konvertierungstabellen der entsprechenden PROMIS-Manuale durchgeführt wurden. Bei diesem Vorgehen können Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten nicht in die Auswertung eingehen, weshalb der pharmazeutische Unternehmer eine Ersetzung der fehlenden Werte mittels Imputationsverfahren vornahm. Bei den Fragebogen zur körperlichen Funktion, Fatigue und Extremitätenfunktion beläuft sich der Anteil ersetzter Werte auf 7 bis 30 %; die Ergebnisse können für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Beim Endpunkt Dyspnoe liegen ca. 60 % fehlende Werte vor, weshalb die Ergebnisse nicht für die Bewertung geeignet sind und nicht berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant. Die Responseschwelle für eine Verschlechterung war definiert als Abnahme um 15 % der jeweiligen Skalenspannweite im Vergleich zu Studienbeginn. Im Endpunkt der körperlichen Funktion erreichte keine Person aus dem Behandlungsarm mit Cipglucosidase alfa und nur eine Person aus dem Vergleichsarm diese Schwelle, sodass kein relevanter Unterschied für die Nutzenbewertung ableitbar ist. Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue und Funktion der oberen Extremitäten liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Mittels SGIC erhobene Endpunkte

Die Veränderungen des allgemeinen körperlichen Wohlbefindens, der Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Fähigkeit, sich zu bewegen, Aktivitäten des täglichen Lebens, des Energielevels sowie von Muskelschmerzen wurden mittels *Subject's Global Impression of Change* (SGIC) erhoben. Es handelt sich hierbei jeweils um eine einzelne Frage, die die Studienteilnehmenden anhand einer 7-Punkte-Skala beantworten. Die Studienteilnehmenden nahmen dazu jeweils eine Bewertung der Änderung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation vor. In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung (definiert etwas verschlechtert, stark verschlechtert oder sehr stark verschlechtert) relevant.

Für die Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel zeigten sich in den Responderanalysen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa plus Miglustat.

Körperliche Belastbarkeit (6MWT)

Die Gehfähigkeit bzw. körperliche Belastbarkeit wurde mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT) erhoben. Für die Bewertung wird nicht die vorgelegte Responderanalyse (Responsekriterium 15% der Skalenspannweite) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52, sondern die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Bewertung werden nicht die vorgelegten Responderanalysen für den Auswertungszeitraum bis Woche 52, sondern die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Motorische Funktion (GSGC)

Der GSGC Test kombiniert die vier motorischen Funktionstests Gang (Gait [G]), Treppensteigen (Stairs [S]), Gowers Manöver (Aufstehen aus einer liegenden Position, G) und Aufstehen vom Stuhl (Chair [C]), wobei die Bewertung jeweils anhand einer 7-Punkte-Skala (bzw. 6-Punkte bei C) durch geschultes Personal qualitativ bewertet wurde. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die einzelnen Testergebnisse sowie der addierte Gesamtwert betrachtet.

Für den Gesamtwert zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa plus Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa. Anhand des 95%-Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass es sich um einen relevanten Effekt handelt.

Zusätzlich wurde auch die Zeit gemessen, die die Patientin bzw. der Patient benötigte, um die einzelnen Tests zu absolvieren, und der Time-Up-and-Go-Test (TUG) durchgeführt. Da die Zeitdauer für die Beurteilung der motorischen Funktion nicht primär relevant ist, werden diese Endpunkte nur ergänzend betrachtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Bewertung wird nicht die vorgelegte Responderanalyse (Responsekriterium 15% der Skalenspannweite) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52, sondern die Mittelwertdifferenz

der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROPEL nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie wurden zusätzlich infusionsbedingte Reaktionen mittels prädefinierter Zusammenstellung von Symptomen, die zwischen 2 und 96 Stunden nach der Infusion auftraten, erhoben. Es ist davon auszugehen, dass die infusionsbedingten Reaktionen auch in die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen eingingen, so dass eine separate Betrachtung nicht erfolgt. Ergänzend ist anzumerken, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Gesamtbewertung

Für Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat als 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) liegen auf Basis der Studie PROPEL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, jeweils im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa, vor.

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität liegen patientenrelevante Endpunkte zur körperlichen Funktion (mittels R-PAct und PROMIS-Fragebogen), zu Fatigue, Dyspnoe, Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS), zu Veränderungen des allgemeinen körperlichen Wohlbefindens, der Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Fähigkeit, sich zu bewegen, Aktivitäten des täglichen Lebens, des Energielevels sowie von Muskelschmerzen (mittels SGIC), zur körperlichen Belastbarkeit (mittels 6-Minuten-Gehtest), zur motorischen Funktion (GSGC-Test) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Es zeigen sich in den mittels SGIC erhobenen Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cipaglucosidase alfa.

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie PROPEL nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

In der Gesamtbetrachtung konnten somit statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden.

Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels

den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen.

Da sich die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jedoch nicht in den ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkten und insbesondere nicht in den Endpunkten zur körperlichen und motorischen Funktion bestätigen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens höchstens als gering anzusehen.

Insgesamt wird somit für den Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Algluco­sidase alfa bei der Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der Transformierung der Rohwerte der mittels PROMIS erhobenen Daten hat zur Folge, dass Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten in einzelnen oder mehreren Items nicht mit einem im Scoring generierten Wert in die Auswertung eingehen. Für diese Patientinnen und Patienten wurde der fehlende Gesamtscore mittels Non-Response-Imputation ersetzt. Dadurch kommt es in den Endpunkten körperliche Funktion (PROMIS Physical Function) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) zu einem hohen Anteil ersetzter Werte (17,6 % bzw. 32,9 % im Cipagluco­sidase alfa-Arm und 18,4 % bzw. 23,7 % im Vergleichsarm). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diesen Endpunkten wird daher als hoch bewertet.

In den mittels R-PAct erhobenen Daten liegen ebenfalls hohe Anteile fehlender Werte vor, die mittels Imputation ersetzt wurden (27,1 % im Cipagluco­sidase alfa-Arm und 15,8 % im Vergleichsarm). Auch für diesen Endpunkt liegt somit ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Auf Studienebene und zu allen anderen Endpunkten wird auf der Basis des doppelblinden, randomisierten Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Der festgestellte Zusatznutzen basiert insbesondere auf Basis der mittels SGIC erhobenen Endpunkte Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen. In der vorliegenden Bewertung ist es jedoch wie oben beschrieben relevant, dass in den anderen Morbiditätsendpunkten keine gegenteiligen Effekte auftraten. Da die Aussagesicherheit der Endpunkte zur körperlichen Funktion und zur Funktion der oberen Extremitäten aufgrund des jeweils hohen Verzerrungspotenzials mit Unsicherheiten behaftet ist, wird die Aussagesicherheit des Zusatznutzens insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pombiliti mit dem Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa. Cipagluco­sidase alfa ist zugelassen zur langfristigen 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).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Algluco­sidase alfa bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROPEL zum Vergleich von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat mit Algluco­sidase alfa vorgelegt.

In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den mittels Subject's Global Impression of Change (SGIC) erhobenen Endpunkten Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevels bei dem Endpunkt Symptomatik statistisch signifikante Vorteile für Cipagluco­sidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die weiteren Endpunkte Körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe, Funktion der oberen Extremitäten, Körperliche Belastbarkeit, Motorische Funktion und Gesundheitszustand zeigten sich keine relevanten Vorteile für Cipagluco­sidase alfa.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen noch bei Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt besteht ein Zusatznutzen auf Grundlage der Ergebnisse zur Fähigkeit, sich zu bewegen und zum Energielevel. Da sich die positiven Ergebnisse nicht in der Mehrzahl der ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkte bestätigen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering angesehen. Die Aussagesicherheit wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials von relevanten mittels der Fragebögen PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkten als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (ca. 170 – 1760 Patientinnen und Patienten) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-79) zugrunde gelegt.

Sowohl für die untere als auch für die obere Grenze bestehen Unsicherheiten, die insbesondere auf der unklaren Datenlage hinsichtlich der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Prävalenz herangezogenen Angaben zurückzuführen ist. Zudem ist der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Schätzwert des Anteils von 5% LOPD-Patientinnen und -Patienten der an Morbus Pompe Erkrankten mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).²

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cipaglusidase alfa	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Miglustat	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alglucosidase alfa	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cipaglusidase alfa	1554 mg = 20 mg/-77,7 kg	1 x 1554 mg	15 x 105 mg	26,1	391,5 x 105 mg
Miglustat	260 mg	1 x 260 mg	4 x 65 mg	26,1	104,4 x 65 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alglucosidase alfa	1554 mg = 20 mg/ 77,7 kg	1 x 1554 mg	32 x 50 mg	26,1	835,2 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cipaglusidase alfa 105 mg	25 IFK	42 322,24 €	2,00 €	2413,74 €	39 906,50 €
Miglustat 65 mg	24 HKP	1 411,67 €	2,00 €	77,53 €	1 332,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alglucosidase alfa 50 mg	25 IFK	19 569,17 €	2,00 €	1 117,00€	18 450,17 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Cipagluco­sidase alfa (Pombiliti); Pombiliti 105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 1. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Mit Schreiben vom 12. Dezember 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Dezember 2023; 16. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. 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)

Cipaglicosidase 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 Cipaglicosidase alfa wie folgt ergänzt:**

Cipagluco­sidase alfa

Beschluss vom: 1. Februar 2024

In Kraft getreten am: 1. Februar 2024

BAnz AT 28.03.2024 B5

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:³

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

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Mortalität

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

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-79) und dem Addendum (A23-133) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Cipaglusidase alfa + Miglustat		Alglucosidase alfa + Placebo		Cipaglusidase 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
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
^a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode; stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzymersatztherapie-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.					

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
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]
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]

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat			Alglucosidase alfa + Placebo			Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE)	
- 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> <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:</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
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							

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-Steuer: 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 Cipaglucosidase 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 Cipaglucosidase 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. März 2023):

Pombiliti (Cipaglucosidase alfa) ist eine langfristige Enzyersatztherapie 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: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo, Behandlung über 52 Wochen

Mortalität

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
Gesamtmortalität	85	0 (0)	38	0 (0)	–

Morbidität

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

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

- a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode; stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzymersatztherapie-Status; mittels SGIC erhobene Endpunkte: fehlende Werte wurden mit dem letzten erhobenen Wert nach Studienbeginn (post-Baseline) ersetzt (LOCF).
- b Responsechwelle: 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-Reported Outcomes Measurement Information System; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity; RR: relatives Risiko; SGIC: Subject's global Impression of Change

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat			Aglucosidase alfa + Placebo			Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Aglucosidase 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]
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

- 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.
- 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
- 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
- d Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 4 bis 27); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- e Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 1 bis 7); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 1 bis 6); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- g Die benötigte Zeit geht nicht in den GSGC Gesamtwert ein.
- h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100); positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat		Alglucosidase alfa + Placebo		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
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 bis 1 760 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 Cipaglucosidase 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 Cipaglucosidase 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. August 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Cipaglucoxidase alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cipaglucoisidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit Miglustat)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cipaglucoisidase alfa
- **Handelsname:** Pombiliti
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Pompe (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amicus Therapeutics GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-964)

Modul 1

(PDF 705,93 kB)

Modul 2

(PDF 561,36 kB)

Modul 3

(PDF 1,24 MB)

Modul 4A

(PDF 3,72 MB)

Modul 4A – Anhang 4G

(PDF 24,02 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 946,45 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cipaglucoxidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit Miglustat) - Gemeinsamer Bundesanwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cipaglucoxidase alfa (Pombiliti)

Pombiliti (Cipaglucoxidase alfa) ist eine langfristige Enzyersatztherapie 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)

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Langzeitbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cipaglucoxidase alfa in Kombination mit Miglustat:

Alglucosidase alfa

Stand der Information: Januar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 886,99 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 164,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.12.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - CipaglucoSIDase alfa - 2023-08-01-D-964*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.12.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cipaglucoisidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit Miglustat) - Gemeinsamer Bundesrat

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Dezember 2023 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cipaglucoxidase alfa**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amicus Therapeutics GmbH	22.11.2023
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	17.11.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	21.11.2023
Roche Pharma AG	21.11.2023
Prof. Dr. P. Young Ärztlicher Direktor Medical Park, Bad Feilnbach	21.11.2023
Bayer Vital GmbH	22.11.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2023
Dr. Eugen Mengel, Gründer und CEO der SphinCS GmbH & SphinCS Lyso gemeinnützige UG.	22.11.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amicus Therapeutics GmbH						
Frau Glöckner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Peceny	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rogovic	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Struck	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Krüger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Möcker	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Herr Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Witt	nein	ja	nein	nein	ja	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Bayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Sturm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. P. Young Ärztlicher Direktor Medical Park, Bad Feilnbach						
Herr Prof. Dr. Young	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Caruso	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frau Dr. Plate	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Amicus Therapeutics GmbH

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Cipagluco­sidase alfa/POMBILITI®
Stellungnahme von	Amicus Therapeutics GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2023 ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Projekt: A23-79) für den Wirkstoff Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat (Handelsname: POMBILITI® mit OPFOLDA®) veröffentlicht worden.</p> <p>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) [1].</p> <p>Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte genetische Erkrankung, die durch Mutationen im kodierenden Gen der sauren α-Glucosidase (GAA) verursacht wird. Diese Mutationen können zu vollständiger Abwesenheit oder teilweisem Verlust der endogenen GAA-Aktivität führen und so den Abbau von lysosomalem Glykogen beeinträchtigen. Der Enzymdefekt betrifft in unterschiedlichem Ausmaß nahezu sämtliche Zellen des Körpers und der Mangel an aktivem Enzym führt zu einer Ansammlung von Glykogen. In zahlreichen Organen und Geweben, v. a. in Leber, Lunge, Gehirn, Skelett- und Herzmuskel, akkumulieren große Mengen an Glykogen in den Lysosomen. Damit ist eine fortschreitende Störung der Zellfunktion verbunden und es kommt zu fortschreitender Einschränkung der Motorik mit Verlust der Mobilität,</p>	

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Muskelkraft und Atemfunktion. Die Patienten⁴ sind im Verlauf zunehmend auf Unterstützung (Rollstuhl, Beatmung) angewiesen, und viele Patienten versterben letztendlich an den entsprechenden Komplikationen.</p> <p>Bei der für die Zulassung und die Nutzenbewertung relevanten Studie PROPEL handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische Studie zur Co-Administration von Cipagluco­sidase alfa mit Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo. Als Grundlage für dieses Nutzenbewertungsdossier wird die Intention to treat (ITT) Population der PROPEL-Studie dargestellt, welche erwachsene Patienten mit LOPD unabhängig von ihrem Behandlungsstatus einschließt. Ergänzend wird die Subpopulation der mit Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) vorbehandelten Patienten dargestellt, welche im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes den Großteil der Morbus Pompe Patienten repräsentiert [2; 3].</p> <p>Bezüglich der am 01.11.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte sich der pharmazeutische Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH zu den folgenden Aspekten äußern:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Anerkennung des Zusatznutzens im SGIC und der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen2. Patientenrelevante Ergebnisse im 6MWT3. Neu ausgewertete Responderanalysen des PROMIS und R-PAct zu Woche 52	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie PROPEL vor.</p> <p>Eine Vorbehandlung mit Alglucosidase alfa hatte bei etwa 80 % der Studienteilnehmenden stattgefunden. Eine separate Bewertung der Patientinnen/Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung ist zur Bewertung des Zusatznutzens nicht erforderlich.</p> <p>Siehe Kommentare zu den einzelnen Punkten unten.</p>

⁴ **Anmerkung:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten fortan gleichermaßen für alle Geschlechter.

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.46 Z. 19 – 21	<p>Anerkennung des erheblichen bzw. geringen Zusatznutzens im SGIC für die „Fähigkeit, sich zu bewegen“ und „Energielevel“ und des beträchtlichen Zusatznutzens bei der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen innerhalb der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“</p> <p>Das IQWiG schreibt auf Seite I.46 Z. 19 – 21:</p> <p><i>„Ohne geeignete Analysen zu den mittels PROMIS und R-Pact erhobenen Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik nicht möglich.“</i></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG leitet selbst einen Zusatznutzen von beträchtlichem bzw. geringem Ausmaß anhand des patientenrelevanten Endpunktes SGIC ab (S. I.9): <i>„Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering“.</i></p> <p>Daher ist es aus Sicht von Amicus Therapeutics nicht nachvollziehbar, dass dies klinisch relevante Effekte einerseits bestätigt, jedoch nicht zur Ableitung des Gesamtzusatznutzens dient.</p>	<p>Anhand der Auswertung der nachgereichten Daten (siehe Addendum zur Nutzenbewertung) lässt sich in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen ableiten.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>														
	<p>Bei dem patientenberichteten Endpunkt SGIC sind sowohl das Instrument als auch die Responsekriterien validiert bzw. etabliert. Die Aussagekraft des SGIC wird in der Literatur nicht in Korrelation mit anderen, unabhängigen Instrumenten wie dem PROMIS und R-PAct beschrieben. Der SGIC ist demnach als eigenständiger Morbiditätsendpunkt anzuerkennen.</p> <p>Im Folgenden stellt Amicus Therapeutics die Inhalte der einzelnen Instrumente SGIC, PROMIS und R-PAct gegenüber. Dies macht deutlich, dass die Bewertung der Morbidität mit diesen Instrumenten unterschiedliche Bereiche der Symptomatik der Morbus Pompe-Patienten aufgreift.</p> <p>Die Frage, die den Patienten bei der Erhebung des SGIC gestellt wurde, lautet auf Deutsch wörtlich: „Wie würden Sie Ihre Mobilität seit Beginn der Einnahme des Medikaments beschreiben?“</p> <table border="1" data-bbox="304 1082 1160 1185"> <tr> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 6</td> <td><input type="checkbox"/> 7</td> </tr> <tr> <td>Sehr viel schlechter</td> <td>Viel schlechter</td> <td>Etwas schlechter</td> <td>Keine Änderung</td> <td>Etwas besser</td> <td>Viel besser</td> <td>Sehr viel besser</td> </tr> </table> <p>Die Antworten der Patienten in der PROPEL-Studie ergaben, dass signifikant weniger Patienten unter Cipaglucoisidase/Miglustat eine Verschlechterung der Fähigkeit sich zu bewegen erfahren als unter Alglucosidase/Placebo (RR: 0,32 [0,150; 0,665] p = 0,0024). Bei der</p>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	Sehr viel schlechter	Viel schlechter	Etwas schlechter	Keine Änderung	Etwas besser	Viel besser	Sehr viel besser	<p>Die mittels SGIC erhobenen Endpunkte werden für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Auf der Grundlage der nachgereichten Daten werden die mittels PROMIS und R-PACT erhobenen Endpunkte in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung konnten statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucoisidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden.</p>
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7										
Sehr viel schlechter	Viel schlechter	Etwas schlechter	Keine Änderung	Etwas besser	Viel besser	Sehr viel besser										

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunktkategorie Bewegungsfähigkeit handelt es sich um ein schwerwiegendes (bzw. schweres) Symptom des Morbus Pompe, da die Einschränkung motorischer Fähigkeiten mit einer starken Minimierung eines eigenständigen Lebens einher geht und die Selbstbestimmtheit so verloren geht. Der Patient erlebt unmittelbar die krankheitsbedingten Einschränkungen bei allen Alltagstätigkeiten. Entsprechend wurde in einer Studie, bei der LOPD-Patienten gezielt und systematisch nach den für sie bedeutsamsten unmittelbaren (direct impact) Einschränkungen durch die Erkrankung gefragt wurden, die Mobilität als der Bereich benannt, der mit der größten Einschränkung (disturbance) ihres Alltags verbunden ist [4].</p> <p>Auch in einer Untersuchung zur gesellschaftlichen Nützlichkeit (social utility) in verschiedenen Stadien der LOPD im Vereinigten Königreich ist die Mobilität neben der Atmung das zentrale Element der Erkrankung [5].</p> <p>Daher kann bei dem Ausmaß des Effekts mit einer Obergrenze des Konfidenzintervalls von weit unter 0,75 nach 52 Wochen Behandlung von einer langfristigen Freiheit von Verschlechterung schwerwiegender Symptome, also einem erheblichen Effekt ausgegangen werden.</p> <p>Es ist nicht verständlich, warum gefordert wird, dass mit dem PROMIS die Ergebnisse des SGIC belegt werden sollten. Hier wird</p>	<p>Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen.</p> <p>Da sich die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jedoch nicht in den ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkten und insbesondere nicht in den Endpunkten zur körperlichen und motorischen Funktion bestätigen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens höchstens als gering anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Bewegungsfähigkeit, im Deutschen als Mobilität im SGIC abgefragt und soll mit allgemeinen körperlichen Funktionen im PROMIS gleichgesetzt werden. Das Instrument PROMIS mit der Subskala zur körperlichen Funktionsfähigkeit misst Morbidität mit einer anderen Methodik und anderen Fragen, die in einem Gesamtscore ausgewertet werden.</p> <p>In der Subdomäne körperliche Funktionsfähigkeit – Kurzform 20a wird ein Gesamtscore über die folgenden Fragen gebildet:</p>	<p>PROMIS (Patient Reported Outcome Measurement Information System) ist ein generisches System verschiedener Instrumente zur Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit. Die Auswahl dieser Instrumente wird für die vorliegende Indikation als adäquat angesehen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																																																					
	<p style="text-align: center;">WS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th style="font-size: small;">Ohne jede Schwierigkeit</th> <th style="font-size: small;">Mit geringen Schwierigkeiten</th> <th style="font-size: small;">Mit einigen Schwierigkeiten</th> <th style="font-size: small;">Mit großen Schwierigkeiten</th> <th style="font-size: small;">Kann ich gar nicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA11</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie Hausarbeiten erledigen, z.B. Staubsaugen oder Gartenarbeit?.....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA12</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie eine schwere Tür aufdrücken?.....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA10-1</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie sich selbst anziehen, einschließlich Schuhbänder zubinden und Kleidung zuknöpfen?</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA34</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie sich Ihren Rücken waschen?.....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA30</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie sich Ihren Rücken mit einem Handtuch abtrocknen?.....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA51</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie am Bettrand sitzen?</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA05</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie sich waschen und abtrocknen?</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFA00</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFB10-1</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie Zahnpasta aus einer vollen Tube drücken?</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFB22</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie einen Teller voller Essen halten?.....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">PFB24</td> <td style="font-size: x-small;">Können Sie eine kurze Strecke rennen, z.B. um einen Bus zu erreichen?.....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 5</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 4</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> </tbody> </table>			Ohne jede Schwierigkeit	Mit geringen Schwierigkeiten	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Kann ich gar nicht	PFA11	Können Sie Hausarbeiten erledigen, z.B. Staubsaugen oder Gartenarbeit?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFA12	Können Sie eine schwere Tür aufdrücken?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFA10-1	Können Sie sich selbst anziehen, einschließlich Schuhbänder zubinden und Kleidung zuknöpfen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFA34	Können Sie sich Ihren Rücken waschen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFA30	Können Sie sich Ihren Rücken mit einem Handtuch abtrocknen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFA51	Können Sie am Bettrand sitzen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFA05	Können Sie sich waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFA00	Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFB10-1	Können Sie Zahnpasta aus einer vollen Tube drücken?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	PFB22	Können Sie einen Teller voller Essen halten?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PFB24	Können Sie eine kurze Strecke rennen, z.B. um einen Bus zu erreichen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<p>Es liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile im SGIC in Frage stellen.</p> <p>Die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, bestätigen sich jedoch nicht in den ebenfalls erhobenen Morbiditätspunkten und insbesondere nicht in den Endpunkten zur körperlichen und motorischen Funktion.</p>
		Ohne jede Schwierigkeit	Mit geringen Schwierigkeiten	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Kann ich gar nicht																																																																																
PFA11	Können Sie Hausarbeiten erledigen, z.B. Staubsaugen oder Gartenarbeit?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFA12	Können Sie eine schwere Tür aufdrücken?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFA10-1	Können Sie sich selbst anziehen, einschließlich Schuhbänder zubinden und Kleidung zuknöpfen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFA34	Können Sie sich Ihren Rücken waschen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFA30	Können Sie sich Ihren Rücken mit einem Handtuch abtrocknen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFA51	Können Sie am Bettrand sitzen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFA05	Können Sie sich waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFA00	Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFB10-1	Können Sie Zahnpasta aus einer vollen Tube drücken?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFB22	Können Sie einen Teller voller Essen halten?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																
PFB24	Können Sie eine kurze Strecke rennen, z.B. um einen Bus zu erreichen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																											
	<p>↳</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ohne jede Schwierigkeit</th> <th>Mit geringen Schwierigkeiten</th> <th>Mit einigen Schwierigkeiten</th> <th>Mit großen Schwierigkeiten</th> <th>Kann ich gar nicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PF826</td> <td>Können Sie sich die Haare waschen?</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>PF451</td> <td>Können Sie sich auf eine Toilette setzen und wieder aufstehen?</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>PF46</td> <td>Können Sie sich vom Bett aus auf einen Stuhl setzen und zurück ins Bett legen?.....</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <th></th> <th>Überhaupt nicht</th> <th>Kaum</th> <th>Mäßig</th> <th>Ziemlich</th> <th>Kann ich gar nicht</th> </tr> <tr> <td>PPA1</td> <td>Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, sich stark anzustrengen, z.B. rennen, schwere Dinge heben oder intensiv Sport treiben?.....</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>PPA3</td> <td>Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, in die Hocke zu gehen, zu knien oder sich zu bücken?</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>PPA5</td> <td>Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, Ihre Einkäufe hochzuheben oder zu tragen?</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>PPC12</td> <td>Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, zwei Stunden körperlich zu arbeiten?.....</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>PPC361</td> <td>Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, mehr als 1,5 km zu gehen?.....</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>PPC37</td> <td>Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, ein Stockwerk hochzugehen?</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> </tbody> </table>		Ohne jede Schwierigkeit	Mit geringen Schwierigkeiten	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Kann ich gar nicht	PF826	Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PF451	Können Sie sich auf eine Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PF46	Können Sie sich vom Bett aus auf einen Stuhl setzen und zurück ins Bett legen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1		Überhaupt nicht	Kaum	Mäßig	Ziemlich	Kann ich gar nicht	PPA1	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, sich stark anzustrengen, z.B. rennen, schwere Dinge heben oder intensiv Sport treiben?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PPA3	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, in die Hocke zu gehen, zu knien oder sich zu bücken?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PPA5	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, Ihre Einkäufe hochzuheben oder zu tragen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PPC12	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, zwei Stunden körperlich zu arbeiten?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PPC361	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, mehr als 1,5 km zu gehen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	PPC37	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, ein Stockwerk hochzugehen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	
	Ohne jede Schwierigkeit	Mit geringen Schwierigkeiten	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Kann ich gar nicht																																																																								
PF826	Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
PF451	Können Sie sich auf eine Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
PF46	Können Sie sich vom Bett aus auf einen Stuhl setzen und zurück ins Bett legen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
	Überhaupt nicht	Kaum	Mäßig	Ziemlich	Kann ich gar nicht																																																																								
PPA1	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, sich stark anzustrengen, z.B. rennen, schwere Dinge heben oder intensiv Sport treiben?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
PPA3	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, in die Hocke zu gehen, zu knien oder sich zu bücken?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
PPA5	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, Ihre Einkäufe hochzuheben oder zu tragen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
PPC12	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, zwei Stunden körperlich zu arbeiten?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
PPC361	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, mehr als 1,5 km zu gehen?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							
PPC37	Schränkt Ihr Gesundheitszustand Sie ein, ein Stockwerk hochzugehen?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1																																																																							

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

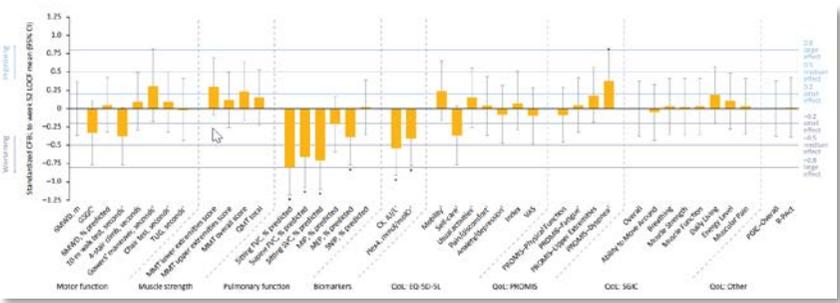
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																															
	<p>Auch ein Beleg des im SGIC erreichten Zusatznutzens mittels R-Pact erscheint nicht sinnvoll. Es wird auch in diesem Fragebogen nicht die gleiche Fragestellung adressiert.</p> <table border="1" data-bbox="302 673 1164 1037"> <thead> <tr> <th colspan="2">Sind Sie in der Lage:</th> <th>Nein (0)</th> <th>Ja, jedoch mit Schwierigkeiten (1)</th> <th>Ja, ohne Schwierigkeiten (2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>sich die Haare zu kämmen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>2</td><td>zu essen (schlucken, kauen)?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>3</td><td>sich ein Paar Hosen (mit Gummiband) anzuziehen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>4</td><td>sich eine Mahlzeit zuzubereiten?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>5</td><td>sich zu duschen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>6</td><td>nach einem Gegenstand über Ihrem Kopf zu greifen und diesen festzuhalten?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>7</td><td>eine Schwelle zu überschreiten oder Hindernisse in Ihrem Weg zu überwinden?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>8</td><td>sich im Bett umzudrehen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>9</td><td>auf unebenem Untergrund zu gehen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>10</td><td>aus einer sitzenden Position aufzustehen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>11</td><td>mehr als 1 km zu gehen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>12</td><td>eine ganze Treppe hinauf- und hinunterzugehen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>13</td><td>sich vorzubeugen, um etwas vom Boden aufzuheben, und sich dann wieder aufzurichten?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>14</td><td>schnell zu gehen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>15</td><td>Gartenarbeiten auszuführen?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>16</td><td>Sport zu treiben?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>17</td><td>die Knie zu beugen (in die Hocke zu gehen) und sich dann wieder aufzurichten?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>18</td><td>zu rennen (zum Beispiel um einen Zug zu erreichen)?</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </tbody> </table> <p>Es wird eine Korrelation der Ergebnisse der verschiedenen Morbiditätsinstrumente erwartet, die weder mit Literatur belegt wird, noch anhand der Fragen nachvollziehbar ist.</p> <p>Eine ebensolche Korrelation wird für die Ergebnisse des SGIC – Energielevel mit der PROMIS Subdomäne Fatigue angenommen.</p> <p>Hierbei steht die Frage in Woche 52: „Wie würden Sie Ihren Antrieb seit Beginn der Einnahme des Medikaments beschreiben?“ den</p>	Sind Sie in der Lage:		Nein (0)	Ja, jedoch mit Schwierigkeiten (1)	Ja, ohne Schwierigkeiten (2)	1	sich die Haare zu kämmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	zu essen (schlucken, kauen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	sich ein Paar Hosen (mit Gummiband) anzuziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4	sich eine Mahlzeit zuzubereiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	sich zu duschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6	nach einem Gegenstand über Ihrem Kopf zu greifen und diesen festzuhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7	eine Schwelle zu überschreiten oder Hindernisse in Ihrem Weg zu überwinden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8	sich im Bett umzudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9	auf unebenem Untergrund zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10	aus einer sitzenden Position aufzustehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11	mehr als 1 km zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12	eine ganze Treppe hinauf- und hinunterzugehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	13	sich vorzubeugen, um etwas vom Boden aufzuheben, und sich dann wieder aufzurichten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14	schnell zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	15	Gartenarbeiten auszuführen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16	Sport zu treiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17	die Knie zu beugen (in die Hocke zu gehen) und sich dann wieder aufzurichten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18	zu rennen (zum Beispiel um einen Zug zu erreichen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-Pact und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen.</p> <p>Da sich die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jedoch nicht in den ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkten und insbesondere nicht in den Endpunkten zur körperlichen und motorischen Funktion bestätigen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens höchstens als gering anzusehen.</p>
Sind Sie in der Lage:		Nein (0)	Ja, jedoch mit Schwierigkeiten (1)	Ja, ohne Schwierigkeiten (2)																																																																																													
1	sich die Haare zu kämmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
2	zu essen (schlucken, kauen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
3	sich ein Paar Hosen (mit Gummiband) anzuziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
4	sich eine Mahlzeit zuzubereiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
5	sich zu duschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
6	nach einem Gegenstand über Ihrem Kopf zu greifen und diesen festzuhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
7	eine Schwelle zu überschreiten oder Hindernisse in Ihrem Weg zu überwinden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
8	sich im Bett umzudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
9	auf unebenem Untergrund zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
10	aus einer sitzenden Position aufzustehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
11	mehr als 1 km zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
12	eine ganze Treppe hinauf- und hinunterzugehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
13	sich vorzubeugen, um etwas vom Boden aufzuheben, und sich dann wieder aufzurichten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
14	schnell zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
15	Gartenarbeiten auszuführen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
16	Sport zu treiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
17	die Knie zu beugen (in die Hocke zu gehen) und sich dann wieder aufzurichten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													
18	zu rennen (zum Beispiel um einen Zug zu erreichen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																													

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																				
	<p>folgenden Fragen des PROMIS gegenüber, die sich jeweils auf die letzten 7 Tage beziehen:</p> <table border="1" data-bbox="309 624 1061 1318"> <thead> <tr> <th colspan="2">In den letzten 7 Tagen:</th> <th>Überhaupt nicht</th> <th>Ein wenig</th> <th>Mäßig</th> <th>Ziemlich</th> <th>Sehr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PH7</td> <td>Ich bin erschöpft.....</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td>AND</td> <td>Es fällt mir schwer, etwas <u>anzufangen</u>, weil ich müde bin.....</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td colspan="7">In den letzten 7 Tagen:</td> </tr> <tr> <td>FATEXP41</td> <td>Wie ausgelaugt fühlten Sie sich im Allgemeinen?</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td>FATEXP42</td> <td>Wie erschöpft waren Sie im Allgemeinen?</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td>FATEXP33</td> <td>Wie stark machte Ihnen Ihre Erschöpfung im Allgemeinen zu schaffen?</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td>FATMP48</td> <td>Wie stark beeinträchtigte Ihre Erschöpfung Ihre körperliche Funktionsfähigkeit?</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td colspan="7">In den letzten 7 Tagen:</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Nie</td> <td>Selten</td> <td>Manchmal</td> <td>Oft</td> <td>Immer</td> </tr> <tr> <td>FATMP3</td> <td>Wie oft mussten Sie sich aufgrund Ihrer Erschöpfung selbst dazu antreiben, Dinge zu erledigen?</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td>FATMP10</td> <td>Wie oft fiel es Ihnen aufgrund Ihrer Erschöpfung schwer, etwas zu Ende zu führen?</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> </tbody> </table>	In den letzten 7 Tagen:		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr	PH7	Ich bin erschöpft.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	AND	Es fällt mir schwer, etwas <u>anzufangen</u> , weil ich müde bin.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	In den letzten 7 Tagen:							FATEXP41	Wie ausgelaugt fühlten Sie sich im Allgemeinen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	FATEXP42	Wie erschöpft waren Sie im Allgemeinen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	FATEXP33	Wie stark machte Ihnen Ihre Erschöpfung im Allgemeinen zu schaffen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	FATMP48	Wie stark beeinträchtigte Ihre Erschöpfung Ihre körperliche Funktionsfähigkeit?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	In den letzten 7 Tagen:									Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer	FATMP3	Wie oft mussten Sie sich aufgrund Ihrer Erschöpfung selbst dazu antreiben, Dinge zu erledigen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	FATMP10	Wie oft fiel es Ihnen aufgrund Ihrer Erschöpfung schwer, etwas zu Ende zu führen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	
In den letzten 7 Tagen:		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr																																																																																
PH7	Ich bin erschöpft.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																
AND	Es fällt mir schwer, etwas <u>anzufangen</u> , weil ich müde bin.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																
In den letzten 7 Tagen:																																																																																						
FATEXP41	Wie ausgelaugt fühlten Sie sich im Allgemeinen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																
FATEXP42	Wie erschöpft waren Sie im Allgemeinen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																
FATEXP33	Wie stark machte Ihnen Ihre Erschöpfung im Allgemeinen zu schaffen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																
FATMP48	Wie stark beeinträchtigte Ihre Erschöpfung Ihre körperliche Funktionsfähigkeit?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																
In den letzten 7 Tagen:																																																																																						
		Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer																																																																																
FATMP3	Wie oft mussten Sie sich aufgrund Ihrer Erschöpfung selbst dazu antreiben, Dinge zu erledigen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																
FATMP10	Wie oft fiel es Ihnen aufgrund Ihrer Erschöpfung schwer, etwas zu Ende zu führen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5																																																																																

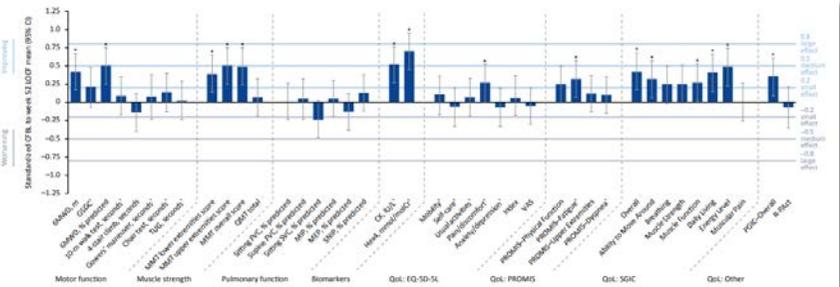
Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Amicus Therapeutics hat für den PROMIS und den R-PAct weitere Responderanalysen, einschließlich der vorgesehenen Transformationen, in Woche 52 – wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung angemerkt – vorgenommen (siehe unten). Die vom IQWiG geforderten Score-Transformationen sind vornehmlich für Vergleiche mit Referenz-Populationen indiziert – weniger für direkte Vergleiche von Veränderungen zwischen zwei Studienarmen, wie dies hier bei der Betrachtung der PROPEL-Studie vorliegt.</p> <p>Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der PROMIS Subdomänen oder dem R-PAct. Zur Bewertung der Ergebnisse des SGIC kann hiervon keine Ableitung getroffen werden.</p> <p>Eine post hoc durchgeführte Analyse der PROPEL-Daten von ERT-vorbehandelten Patienten zeigt, dass bei der Betrachtung der SGIC, PROMIS und R-PAct Ergebnisse keine Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Fragebögen vorliegt [6]. Angesichts der unterschiedlichen Methodik und Fragen ist dies auch nicht zu erwarten.</p> <p>Die folgende Abbildung zeigt Ergebnisse der ERT-vorbehandelten Patienten unter Alglucosidase alfa/Placebo (n=30) mit zumeist</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten des R-PAct berücksichtigt, bei denen eine adäquate Transformierung der Daten auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 vorgenommen wurde.</p> <p>Im Ergebnis erreichte nur eine Person aus dem Behandlungsarm mit Cipglucosidase alfa und keine Personen aus dem Vergleichsarm die Responsechwelle, sodass kein relevanter Unterschied für die Nutzenbewertung ableitbar ist.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>einer Verschlechterung oder keiner Veränderung über verschiedene Endpunkte hinweg [6]:</p>  <p>Für Patienten unter Cipaglusidase alfa/Miglustat (n=65) zeigten sich über dieselben Endpunkte hinweg mehrheitlich Verbesserungen oder keine Veränderung.</p>	<p>Eine separate Bewertung von post-hoc ausgewerteten Patientinnen/Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung ist zur Bewertung des Zusatznutzens nicht erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Unter ERT-Behandlung mit Alglucosidase alfa wird bei den meisten Patienten innerhalb weniger Jahre ein therapeutisches Plateau erreicht, in dessen Folge es trotz Behandlung zum fortschreitenden Verlust motorischer Funktion, einschließlich dem Rückgang der Mobilität, der Atemleistung, der Muskelkraft und der Lebensqualität kommt [7-9]. Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland weit über 80 % der erwachsenen Morbus Pompe Patienten ERT-vorbehandelt sind, kommt den Studiendaten dieser Population eine hervorgehobene Bedeutung zu [2; 3]. Es zeigte sich für ERT-vorbehandelte Patienten ein vorteilhafter Effekt für Cipaglucosidase alfa/Miglustat gegenüber der Vergleichstherapie in erheblichem Ausmaß bezüglich der Bewegungsfähigkeit sowie Vorteile in geringem Ausmaß für die SGIC Domänen</p>	<p>Eine Vorbehandlung mit Alglucosidase alfa war erlaubt und hatte bei etwa 80 % der Studienteilnehmenden stattgefunden.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Muskelfunktion und Energielevel sowie der Vermeidung von Nebenwirkungen an der Haut und des Unterhautgewebe.</p> <p>Fazit:</p> <p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse der PROPEL-Studie eine nachhaltige Verbesserung der wichtigsten motorischen und respiratorischen Parameter bei Patienten mit Morbus Pompe unter einer Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo.</p> <p>Diese klinisch bedeutsame Verbesserung der Morbidität dieser stark durch eine anhaltende Behinderungsprogression beeinträchtigten Patienten zeigt sich selbst bei Patienten, die seit mehreren Jahren eine ERT erhalten haben und deren Ansprechen im Laufe der Behandlung mit Alglucosidase alfa nachweislich stagniert oder abnimmt.</p> <p>Ein großer Teil der Zielpopulation in Deutschland sind ERT-vorbehandelte Patienten, weshalb Amicus Therapeutics bei der Bewertung des Zusatznutzens diese Population neben der ITT-Population als relevant erachtet. In der Gesamtschau ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für ERT-vorbehandelte Patienten, der auf einer erheblich selteneren Verschlechterung der SGIC-Domäne „Fähigkeit sich zu bewegen“ beruht. Die Domänen „Energielevel“</p>	<p>Eine separate Bewertung der Patientinnen/Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung ist zur Bewertung des Zusatznutzens nicht erforderlich.</p> <p>Insgesamt besteht ein Zusatznutzen auf Grundlage der Ergebnisse zur Fähigkeit, sich zu bewegen und zum Energielevel. Da sich die positiven Ergebnisse nicht in der Mehrzahl der ebenfalls erhobenen Morbiditätseindpunkte bestätigen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering angesehen.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und „Muskelfunktion“ zeigen seltener eine Verschlechterung unter Cipaglucosidase/Miglustat mit einem Zusatznutzen in einem geringen Ausmaß. Neben einer beträchtlichen Verbesserung im 6MWT zeigt sich auch in der supportiv dargestellten Atemfunktion ein erheblicher Verbesserungseffekt.</p> <p>Sowohl für die ERT-vorbehandelten Patienten als auch für die ITT-Population zeigte sich ein beträchtlicher bzw. geringer Zusatznutzen bezüglich der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“. Dieser findet leider keine Erwähnung in der Nutzenbewertung des IQWiG. Die Vorlage des Modul 4 fordert jedoch die Angabe dieser Daten und sie sollten demnach zur Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung erfahren.</p> <p>Die für die ITT-Population in ihrem Ausmaß erheblichen bzw. geringen Effekte im SGIC „Fähigkeit sich zu bewegen“ und „Energielevel“ sowie eine Verbesserung im 6MWT in geringem Ausmaß werden von einer erheblichen Verbesserung der Atemleistung begleitet und sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen und bewertungsrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Eine Vorbehandlung mit Alglucosidase alfa war erlaubt und hatte bei etwa 80 % der Studienteilnehmenden stattgefunden.</p> <p>Eine separate Bewertung der Patientinnen/Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung ist zur Bewertung des Zusatznutzens nicht erforderlich.</p> <p>Im 6MWT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamt-Studienpopulation.</p> <p>Für die Gesamtraten der schweren unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtheit der vorgelegten Daten für die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei erwachsenen Patienten mit LOPD besteht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Insgesamt besteht ein Zusatznutzen auf Grundlage der Ergebnisse zur Fähigkeit, sich zu bewegen und zum Energielevel. Da sich die positiven Ergebnisse nicht in der Mehrzahl der ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkte bestätigen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering angesehen.</p>
	<p>Patientenrelevante Ergebnisse im 6MWT mit dem Ausmaß gering in der Gesamtpopulation sind anzuerkennen</p> <p>Die Patienten der PROPEL-Studie zeigten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat signifikant häufiger eine Verbesserung im 6MWT als Patienten unter Alglucosidase/Placebo.</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Die Gehfähigkeit bzw. körperliche Belastbarkeit wurde mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT) erhoben. Für die Bewertung wird nicht die vorgelegte Responderanalysen (Responsekriterium 15% der Skalenspannweite) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52,</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.21 Z. 14 – I.22 Z. 4	<p>Unter diesem Aspekt ist die Einschätzung des IQWiG in der Nutzenbewertung S. I.21 Z. 14 – I.22 Z. 4 nicht sachgerecht:</p> <p><i>„Bei den patientenrelevanten Endpunkten, für die entsprechende Sensitivitätsanalysen vorliegen (körperliche Belastbarkeit [6MWT], motorische Funktion [GSGC], Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]), zeigen sich zwischen den Ergebnissen der Auswertung mit bzw. ohne diesen Patienten keine Unterschiede hinsichtlich Signifikanz und Relevanz.“</i></p> <p>Es fanden Sensitivitätsanalysen nur für 6MWT und FVC statt. In diesen Analysen ist ein Patient ausgeschlossen, der zugab, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte.</p> <p>Unter Ausschluss der Daten dieses Patienten zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Für die Verbesserung im 6MWT um 6 % konnte hier aus einem numerischen Vorteil für die Behandlung mit Cipaglucoisidase alfa/Miglustat ein statistisch signifikanter Unterschied geringen Ausmaßes erzielt werden.</p> <p>Die in der Studie PROPEL präspezifizierte Minimal clinically important difference (MCID) von 6 % als Responsekriterium ist als patientenrelevant für Morbus Pompe anzusehen. Es wurde</p>	<p>sondern die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die Bewertung wurde die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bewusst keine absolute Responseschwelle in Metern gewählt, denn für den 6MWT wird empfohlen, in Abwesenheit publizierter MCIDs für eine spezifische Erkrankung die MCID als relative Veränderung und nicht als absolute Veränderung gegenüber dem Baselinewert zu interpretieren.</p> <p>Eine systematische Untersuchung zu verschiedenen verwendeten MCIDs für den 6MWT bei unterschiedlichen Grunderkrankungen ergab für Patienten mit ähnlich eingeschränkter Gehstrecke wie in der PROPEL-Studienpopulation durchgehend entsprechende MCIDs. Bei einem im Kontext ähnlichen Patientenkollektiv von Patienten mit Sturzangst (Stürze, bedingt durch den Verlust an Muskelkraft und die entsprechend eingeschränkte Koordination und die Angst davor sind ein häufiges Problem für Patienten mit Morbus Pompe) ergab sich darin beispielsweise eine MCID von 4,7 – 6 % [10].</p> <p>Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Patienten gaben an, eine Veränderung von 24,5 m als klinisch relevant wahrzunehmen. Der entsprechende mittlere Baselinewert betrug 359 m und war damit dem mittleren Wert in der PROPEL-Studie sehr ähnlich (Cipaglucoisidase alfa/Miglustat: 358 m; Alglucoisidase alfa/Placebo: 350 m). Die Wahrnehmung der Veränderung lag somit bei 6,8 % [10]. Bei Patienten mit der Muskelerkrankung Duchenne Muskeldystrophie wurde eine MCID von 7 % beschrieben [11].</p>	<p>Für die Bewertung wurde die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.22 Z. 8 – 19	<p>Amicus Therapeutics betrachtet die vorgelegten Responderanalysen mit 6 % und 7 % als Responsekriterium als zwingend patientenrelevant. Zudem erfüllen sie das vom IQWiG gewünschte Kriterium der Auswertung zu Woche 52. Wie in Modul 4A in Tabelle 4-17: Operationalisierung von 6MWD genannt, wurde „Woche 52 als Zeitpunkt der Auswertung“ verwendet.</p> <p>Anmerkung: Zudem ist nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG im Krankheitskontext Morbus Pompe nur Verschlechterungen der Symptomatik als relevant erachtet, nicht aber Verbesserungen, da ein Konsensus-Papier (nicht gleichzusetzen mit einer Leitlinie) als Ziel „Stabilisierung oder Verbesserung“ definiert.</p> <p>Zitat Seite I.22 Z. 8 – 19</p> <p><i>Der pU legt im Dossier für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität Responderanalysen jeweils zu einer Verbesserung und Verschlechterung sowie z. T. zu keiner Veränderung vor. Gemäß europäischem Konsensus-Papier zur Enzymersatztherapie bei Erwachsenen mit Morbus Pompe [10] ist das Ziel der Therapie eine Stabilisierung oder Verbesserung insbesondere der motorischen und respiratorischen Funktion bei insgesamt progressivem Verlauf der</i></p>	<p>Für die Bewertung wurde die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen.</p> <p>Im Hinblick auf das Therapieziel in der vorliegenden chronischen, progredienten Erkrankung und die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet.</p> <p>In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erkrankung. Bei einer Patientin oder einem Patienten, die / der dieses Therapieziel erreicht, zeigt sich demzufolge keine Verschlechterung. Im Hinblick auf das Therapieziel in der vorliegenden chronischen, progredienten Erkrankung und die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet. Eine Verschlechterung bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten das Therapieziel einer Stabilisierung oder Verbesserung nicht erreicht haben.</i></p> <p>Amicus Therapeutics sieht eine hohe Relevanz einer klinischen Verbesserung der Symptomlast der Patienten und somit die Einschätzung des IQWiG als nicht zulässig. Die dargelegten Auswertungen und die starke Beeinträchtigung der Patienten unter der Erkrankung widerlegen dies. Darüber hinaus wurde das Konsensus-Papier zu einem Zeitpunkt verfasst, als nur eine Therapie verfügbar war und Therapiealternativen nicht abbildbar waren.</p> <p>Eine „Stabilisierung“ wie sie in dem vom IQWiG zitierten Konsensus-Papier wiedergegeben wird, kann zudem nicht mit „Stabil / keine Veränderung“ gleichgesetzt werden. Stabilisierung ist immer im Verhältnis zu sehen mit dem vorangegangenen Krankheitsverlauf. Auch eine langsamere Verschlechterung ist</p>	<p>Im Hinblick auf das Therapieziel in der vorliegenden chronischen, progredienten Erkrankung und die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet.</p> <p>In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beispielsweise eine Stabilisierung, welche aber nur im Kontext mit einem zurückliegenden Verlauf, nicht aber im Vergleich zur Studienbaseline interpretiert werden könnte. „Stabilisierung“ im Sinne des Konsensus-Papiers [12] ist daher nicht mit „keine Veränderung“ gleichzusetzen. „Verbesserung“ ist dagegen eindeutig belegt und somit als eigenständiges Ziel auszuwerten, wie mit dem Nutzenbewertungs-Dossier durch Amicus Therapeutics vorgelegt.</p> <p>Fazit: Amicus Therapeutics ist daher der Auffassung, dass eine Verbesserung der Symptomatik als Therapieziel direkt ausgewertet werden kann und Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die im SAP prädefinierte MCID von 6% zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse für die ITT-Population eine signifikant häufigere Verbesserung der 6MWD unter Cipaglucoisidase alfa/Miglustat</p>	<p>In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verglichen mit Alglucosidase/Placebo, entsprechend einem geringen Zusatznutzen. Für ERT-vorbehandelte Patienten (die in der klinischen Praxis weit überwiegender Patientengruppe) war der Effekt noch stärker ausgeprägt und erreichte eine Verbesserung beträchtlichen Ausmaßes. Diese – selbst bei bereits umfangreich vorbehandelten Patienten erzielte – Entwicklung ist dem natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Pompe entgegengesetzt und damit ein bedeutender therapeutischer Fortschritt. In der Nutzenbewertung für Cipaglucoisidase alfa sollten sich die Ergebnisse zur Verbesserung im 6MWT entsprechend widerspiegeln.</p>	
<p>S. I.22 Z. 21 – 32</p>	<p>Neu ausgewertete Responderanalysen für PROMIS und R-PAct zu Woche 52</p> <p>Anmerkung: <i>„In Modul 4 A beschreibt der pU, dass er für alle Responderanalysen – mit Ausnahme der mittels SGIC erhobenen Endpunkte – den Auswertungszeitraum bis Woche 52 betrachtet. Eine Patientin oder ein Patient wird in den Analysen des pU somit als Responder gewertet, wenn sie oder er zu (irgend-)einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Verschlechterung aufweist. In der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung ist jedoch</i></p>	

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt relevant (d. h. in der Studie PROPEL Studienende zu Woche 52). Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 liegen jedoch nur für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte vor. Für diese Endpunkte werden die vorliegenden Auswertungen zu Woche 52 herangezogen. Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität werden dagegen die vom pU vorgelegten MMRM- bzw. ANCOVA-Analysen der Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn herangezogen, sofern verwertbare Analysen vorhanden sind.“</i></p> <p>Die im Dossier gezeigten Analysen waren im SAP V3.0 Seite 13/14 der Studie PROPEL für den Zeitraum bis Woche 52 (mit Ausnahme SGIC zu Woche 52) prädefiniert.</p> <p>Auf Anregung des IQWiG hat Amicus Therapeutics nun zusätzlich die Responderanalysen für die Endpunkte PROMIS und R-Pact zu Woche 52 berechnet. Entsprechend einem besonders konservativen Ansatz wurden für diese Berechnungen fehlende Werte als Non-Responder imputiert. Es zeigt sich bei keinem der Instrumente ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p>In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant. Die Responseschwelle für eine Verschlechterung war definiert als Abnahme um 15 % der jeweiligen Skalenspannweite im Vergleich zu Studienbeginn.</p>

PROPEL Dimension Endpunkt	ITT-Population Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (N = 85) vs. Algluco­sidase alfa/Placebo (N = 38), n (%) Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	Im Endpunkt der körperlichen Funktion erreichte keine Person aus dem Behandlungsarm mit Cipglucosidase alfa und nur eine Person aus dem Vergleichsarm diese Schwelle, sodass kein relevanter Unterschied für die Nutzenbewertung ableitbar ist. Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue und Funktion der oberen Extremitäten liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.
PROMIS		
Verbesserung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %	9/85 (11 %) vs. 5/38 (13 %) 0,74 [0,262; 2,109] 0,5764	
Verschlechterung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %	1/85 (1 %) vs. 2/38 (5 %) 0,35 [0,053; 2,275] 0,2710	
Verbesserung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %	26/85 (31 %) vs. 11/38 (29 %) 1,01 [0,545; 1,877] 0,9723	
Verschlechterung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %	8/85 (9 %) vs. 5/38 (13 %) 0,70 [0,239; 2,035] 0,5098	
Verbesserung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %	13/85 (15 %) vs. 8/38 (21 %) 0,77 [0,368; 1,627] 0,4980	
Verschlechterung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %	5/85 (6 %) vs. 2/38 (5 %) 1,26 [0,204; 7,730] 0,8048	
Verbesserung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 %	19/85 (22 %) vs. 9/38 (24 %) 0,91 [0,453; 1,841] 0,8001	
Verschlechterung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 %	10/85 (12 %) vs. 3/38 (8 %) 1,72 [0,519; 5,666] 0,3759	
R-PAct		

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="291 533 748 644">Verbesserung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</td> <td data-bbox="748 533 1169 644">5/85 (6 %) vs. 1/38 (3 %) 2,00 [0,240; 16,733] 0,5216</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 644 748 756">Verschlechterung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</td> <td data-bbox="748 644 1169 756">3/85 (4 %) vs. 1/38 (3 %) 1,70 [0,105; 27,578] 0,7088</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 756 1169 804">Quelle: [13]</td> </tr> </table> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Gemäß den jeweiligen PROMIS-Manualen (aktuellste Versionen: [18-20]) sind die Rohwerte in T-Scores zu konvertieren. Dabei kann den PROMIS-Manualen die jeweilige Skalenspannweite entnommen werden. Für die PROMIS Short Forms sind zwei Arten des Scorings beschrieben: Zum einen ein sogenanntes „Response Scoring Pattern“, das über den HealthMeasures Scoring Service online [21] und kostenfrei über Tools berechnet werden kann. Es nutzt die jeweiligen Item-Level-Parameter für jedes Item und jede Antwort.“</i></p> <p><i>„Gemäß Publikation zur Entwicklung des R-PAct [17] werden die Antworten zu einem intervallskalierten Gesamtscore aggregiert, der</i></p>	Verbesserung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	5/85 (6 %) vs. 1/38 (3 %) 2,00 [0,240; 16,733] 0,5216	Verschlechterung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	3/85 (4 %) vs. 1/38 (3 %) 1,70 [0,105; 27,578] 0,7088	Quelle: [13]		
Verbesserung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	5/85 (6 %) vs. 1/38 (3 %) 2,00 [0,240; 16,733] 0,5216							
Verschlechterung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	3/85 (4 %) vs. 1/38 (3 %) 1,70 [0,105; 27,578] 0,7088							
Quelle: [13]								

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.28 Z. 1 – 6</p> <p>S. I.26 Z. 29 – 32</p>	<p><i>von 0 bis 100 reicht. Höhere Werte stehen dabei für einen besseren Zustand bzw. bessere Fähigkeiten.“</i></p> <p>Entsprechende Score-Konvertierungen erfolgen vornehmlich für Vergleiche mit Populationen aus verschiedenen Erhebungen und Populationen. Für die Aussagekraft von Vergleichen innerhalb einer Studie sind sie nicht in gleichem Maße erforderlich. Bezugnehmend auf die spezifische Kritik an den Auswertungen des PROMIS und R-PAct legt Amicus Therapeutics diese Analysen mit der Stellungnahme vor. Entsprechend des PROMIS Manuals [14-16] sowie der Publikation zum R-PAct [17] konnten jeweils nur für vollständig ausgefüllte Fragebögen Auswertungen erfolgen. Patienten werden als Responder gezählt, wenn sie zu Woche 52 den entsprechenden Schwellenwert für die Subdomäne überschritten haben. Patienten werden als Non-Responder gewertet, wenn sie zu Woche 52 den Schwellenwert nicht überschritten haben oder keinen Wert zu Woche 52 aufwiesen.</p>	<p>PROMIS: Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt, bei denen eine Transformierung der Daten gemäß den Konvertierungstabellen der entsprechenden PROMIS-Manuale durchgeführt wurden. Bei diesem Vorgehen können Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten nicht in die Auswertung eingehen, weshalb der pharmazeutische Unternehmer eine Ersetzung der fehlenden Werte mittels Imputationsverfahren vornahm.</p> <p>R-PAct: Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt, bei denen eine adäquate Transformierung der Daten auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 vorgenommen wurde. In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant.</p>

PROPEL Dimension Endpunkt	ITT-Population Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (N = 85) vs. Alglu­co­sidase alfa/Placebo (N = 38), n (%) Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert		
PROMIS			
Verbesserung um 8,025 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 9,2 – 62,7)	1/85 (1 %) vs. 2/38 (5 %) 0,23 [0,024; 2,255] 0,2091	Bei den Fragebogen zur körperlichen Funktion, Fatigue und Extremitätenfunktion beläuft sich der Anteil ersetzter Werte auf 7 bis 30 %; die Ergebnisse können für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
Verschlechterung um 8,025 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 9,2 – 62,7)	0/85 (0 %) vs. 1/38 (3 %) 0,38 [0,082; 1,732] 0,2101		
Verbesserung um 6,705 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 33,1 – 77,8)	20/85 (24 %) vs. 7/38 (18 %) 1,23 [0,546; 2,767] 0,6181		
Verschlechterung um 6,705 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 33,1 – 77,8)	5/85 (6 %) vs. 3/38 (8 %) 0,78 [0,179; 3,389] 0,7392		
Verbesserung um 7,23 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 27,7 – 75,9)	2/85 (2 %) vs. 1/38 (3 %) 0,87 [0,082; 9,283] 0,9108		
Verschlechterung um 7,23 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 27,7 – 75,9)	9/85 (11 %) vs. 3/38 (8 %) 1,24 [0,372; 4,161] 0,7221		
Verbesserung um 6,285 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 16,3 – 58,2)	5/85 (6 %) vs. 3/38 (8 %) 0,66 [0,157; 2,731] 0,5620		
Verschlechterung um 6,285 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID	4/85 (5 %) vs. 0/38 (0 %) 1,41 [0,361; 5,542] 0,6183		Beim Endpunkt Dyspnoe liegen ca. 60 % fehlende Werte vor, weshalb die Ergebnisse nicht für die Bewertung geeignet sind und nicht berücksichtigt werden.

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="291 526 1171 917"> <tr> <td data-bbox="291 526 750 587">= 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 16,3 – 58,2)</td> <td data-bbox="750 526 1171 587"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 587 750 635">R-PAct</td> <td data-bbox="750 587 1171 635"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 635 750 754">Verbesserung um 15 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 % inkl. Transformation auf 0 – 100-Skala</td> <td data-bbox="750 635 1171 754">3/85 (4 %) vs. 2/38 (5 %) 0,74 [0,147; 3,694] 0,7104</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 754 750 874">Verschlechterung um 15 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 % inkl. Transformation auf 0 – 100-Skala</td> <td data-bbox="750 754 1171 874">1/85 (1 %) vs. 0/38 (0 %) 0,73 [0,154; 3,478] 0,6952</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 874 1171 917">Quelle: [13]</td> </tr> </table> <p data-bbox="291 973 369 1005">Fazit:</p> <p data-bbox="291 1029 1131 1340">Es liegen hiermit geeignete Auswertungen zu den Endpunkten PROMIS und R-PAct vor. Demnach ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik vollumfänglich möglich. Den mittels SGIC erzielten positiven Effekten stehen keine gegenteiligen Effekte aus anderen Morbiditätsinstrumenten entgegen. Darüber hinaus zeigt sich, wie oben erwähnt, ein signifikanter Vorteil in Bezug auf einen Sicherheitsendpunkt. Es liegen somit ausschließlich positive Effekte einer Cipaglusidase/Miglustat-Behandlung vor.</p> <p data-bbox="291 1356 660 1388">Vorgeschlagene Änderung:</p>	= 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 16,3 – 58,2)		R-PAct		Verbesserung um 15 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 % inkl. Transformation auf 0 – 100-Skala	3/85 (4 %) vs. 2/38 (5 %) 0,74 [0,147; 3,694] 0,7104	Verschlechterung um 15 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 % inkl. Transformation auf 0 – 100-Skala	1/85 (1 %) vs. 0/38 (0 %) 0,73 [0,154; 3,478] 0,6952	Quelle: [13]		<p data-bbox="1198 646 2072 965">Es liegt ein hoher Anteil an fehlenden Werten vor (27,1 % im Cipaglusidase alfa-Arm und 15,8 % im Alglucosidase alfa-Arm), die der pharmazeutische Unternehmer mittels Imputationsverfahren ersetzt; die Ergebnisse können für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Im Ergebnis erreichte nur eine Person aus dem Behandlungsarm mit Cipaglusidase alfa und keine Personen aus dem Vergleichsarm die Responseschwelle, sodass kein relevanter Unterschied für die Nutzenbewertung ableitbar ist.</p>
= 15 % inkl. T-Scores (Skalenspanne 16,3 – 58,2)												
R-PAct												
Verbesserung um 15 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 % inkl. Transformation auf 0 – 100-Skala	3/85 (4 %) vs. 2/38 (5 %) 0,74 [0,147; 3,694] 0,7104											
Verschlechterung um 15 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 % inkl. Transformation auf 0 – 100-Skala	1/85 (1 %) vs. 0/38 (0 %) 0,73 [0,154; 3,478] 0,6952											
Quelle: [13]												

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in ihrem Ausmaß erheblichen bzw. geringen Effekte im SGIC „Fähigkeit sich zu bewegen“ und „Energielevel“ für die Gesamtpopulation, der geringe Effekt im SGIC „Muskelfunktion“ für die ERT-vorbehandelten Patienten und der entsprechende Zusatznutzen im Bereich der Sicherheit sind anzuerkennen.	In der Gesamtbetrachtung konnten somit statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucoaldase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucoaldase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Amicus Therapeutics Fachinformation POMBILITI® - Stand: 03/2023.
2. Karabul, N., Skudlarek, A., Berndt, J., Kornblum, C., Kley, R. A., Wenninger, S., Tiling, N., Mengel, E., Plöckinger, U. & Vorgerd, M. 2014. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Reports, Volume 17*. Springer.
3. Löscher, W., Huemer, M., Stulnig, T., Simschitz, P., Iglseder, S., Eggers, C., Moser, H., Möslinger, D., Freilinger, M. & Lagler, F. 2018. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *J. Neurol.*, 265, 159-64.
4. Hamed, A., An Haack, K., Gwaltney, C., Baranowski, E., Stewart, A., Krupnick, R., Tyler, M., Sparks, S. & Paty, J. 2021. Qualitative interviews to improve patient-reported outcome measures in late-onset Pompe disease: the patient perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 428.
5. Hubig, L., Sussex, A. K., MacCulloch, A., Hughes, D., Graham, R., Morris, L., Raza, S., Lloyd, A. J., Sowinski, A. & Gallop, K. 2023. Quality of Life with Late-Onset Pompe Disease: Qualitative Interviews and General Public Utility Estimation in the United Kingdom. *Journal of health economics and outcomes research*, 10, 41-50.
6. Mozaffar, T., Bratkovic, D., Byrne, B. J., Claeys, K. G., Díaz-Manera, J., Dimachkie, M. M., Kushlaf, H., Kishnani, P. S., Laforêt, P., Roberts, M., Toscano, A., Castelli, J., Raza, S., Holdbrook, F., Das, S. S., Wasfi, Y. & Schoser B. on behalf of the PROPEL Study Group 2023. Effect size analysis of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa in ERT-experienced adults with late-onset Pompe disease in PROPEL. Presented at the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) Annual Symposium; Jerusalem, Israel; August 29–September 1, 2023.
7. Gutschmidt, K., Musumeci, O., Díaz-Manera, J., Chien, Y.-H., Knop, K. C., Wenninger, S., Montagnese, F., Pugliese, A., Tavilla, G. & Alonso-Pérez, J. 2021. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J. Neurol.*, 268, 2482-92.
8. Harlaar, L., Hogrel, J.-Y., Perniconi, B., Kruijshaar, M. E., Rizopoulos, D., Taouagh, N., Canal, A., Brusse, E., van Doorn, P. A. & van der Ploeg, A. T. 2019. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology*, 93, e1756-e67.
9. Semplicini, C., De Antonio, M., Taouagh, N., Béhin, A., Bouhour, F., Echaniz-Laguna, A., Magot, A., Nadaj-Pakleza, A., Orlikowski, D. & Sacconi, S. 2020. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43, 1219-31.
10. Bohannon, R. W. & Crouch, R. 2017. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J. Eval. Clin. Pract.*, 23, 377-81.
11. Schrover, R., Evans, K., Giugliani, R., Noble, I. & Bhattacharya, K. 2017. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 78.

12. van der Ploeg, A. T., Kruijshaar, M. E., Toscano, A., Laforêt, P., Angelini, C., Lachmann, R. H., Pascual Pascual, S. I., Roberts, M., Rösler, K., Stulnig, T., van Doorn, P. A., Van den Bergh, P. Y. K., Vissing, J. & Schoser, B. 2017. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*, 24, 768-e31.
13. Amicus Therapeutics 2023. Addendum zu Modul 4 A für CipaglucoSIDase alfa.
14. PROMIS 2021. Dyspnea Scoring Manual.
15. PROMIS 2023. Fatigue Scoring Manual.
16. PROMIS 2023. Physical Function Scoring Manual.
17. van der Beek, N. A., Hagemans, M. L., van der Ploeg, A. T., van Doorn, P. A. & Merkies, I. S. 2013. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromuscular disorders : NMD*, 23, 256-64.

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	17. Nov. 2023
Stellungnahme zu	Cipaglucoosidase alfa / Pombiliti
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. November 2023 wurde auf der Internetseite des G-BA die vorläufige Nutzenbewertung vom IQWiG zum Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa im folgenden Anwendungsgebiet veröffentlicht: 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). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens möchte Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zu folgenden Punkten Stellung nehmen:</p> <p>Endpunkt forcierte Vitalkapazität (FVC)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Modul 4A präsentiert der pU Ergebnisse zur forcierten Vitalkapazität (FVC). Dieser Endpunkt wird vom IQWiG in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt, weil dieser Endpunkt „nicht per se patientenrelevant“ sei „da der Zusammenhang zur Symptomatik nicht zwingend besteht“.</p> <p>Die FVC ist ein etablierter Schlüssel-Endpunkt in klinischen Studien, die die Wirksamkeit von Arzneimitteln gegen M. Pompe untersuchen. Wenn die FVC nicht als primärer Endpunkte fungiert, stellt sie i. d. R. den Schlüssel-Sekundärendpunkt dar.</p> <p>Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren fand der Endpunkt FVC keine Berücksichtigung, obwohl aus Sicht von Sanofi stichhaltige</p>	<p>In der Kategorie Morbidität liegen patientenrelevante Endpunkte zur körperlichen Funktion (mittels R-PAct und PROMIS-Fragebogen), zu Fatigue, Dyspnoe, Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS), zu Veränderungen des allgemeinen körperlichen Wohlbefindens, der Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Fähigkeit, sich zu bewegen, Aktivitäten des täglichen Lebens, des Energielevels sowie von Muskelschmerzen (mittels SGIC), zur körperlichen Belastbarkeit (mittels 6-Minuten-Gehtest), zur motorischen Funktion (GSGCTest) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor.</p> <p>Der Endpunkt FVC wird nicht als per se patientenrelevant angesehen. Eine Validierung als Surrogatendpunkt wurde nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Argumente aus klinischer Sicht für dessen Berücksichtigung vorgebracht wurden [1, 2].</p> <p>Insbesondere für die Indikation M. Pompe konnte gezeigt werden, dass der Endpunkt FVC mit anderen als patientenrelevant anerkannten Endpunkten wie z. B. 6MWD oder SF-36 assoziiert ist [3].</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung dieses Endpunktes in der Nutzenbewertung ist daher besonders in der Indikation M. Pompe nach Einschätzung von Sanofi nicht gerechtfertigt. Wir bitten daher den G-BA, dies bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3A, Seite 16	<p>Stabilität von rekombinanter humaner saurer α-Glucosidase (rhGAA)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der pU beschreibt in Modul 3A auf Seite 16 die Stabilität von rhGAA. Er trifft die Aussage „rhGAAs sind bei neutralem Blut-pH-Wert instabil, was dazu führt, dass weniger aktives Enzym für die Aufnahme in die Skelettmuskulatur zur Verfügung steht.“</p> <p>Diese Aussage stellt eine nicht zulässige Verallgemeinerung der Ergebnisse der referenzierten Studie von Xu et al. dar [4]. In dieser Studie wurde die Stabilität von Cipaglucoisidase alfa mit und ohne Miglustat bei pH 7,4 (neutral) und 5,2 (sauer) untersucht. Cipaglucoisidase alfa ist demnach bei pH 7,4 signifikant instabiler als bei pH 5,2. So sank die Aktivität von Cipaglucoisidase alfa nach 4 Stunden auf 20 % [4].</p> <p>Andere rhGAAs sind nicht Teil der Stabilitätsuntersuchung dieser Studie. Die Ergebnisse sollten daher nicht auf andere rhGAAs übertragen werden, denn Stabilitätsuntersuchungen von Alglucosidase alfa zeigen, dass diese stabil in einem pH-Bereich von 4,0-7,5 ist [5]. Anding et al. bestätigen diese Ergebnisse: Alglucosidase alfa und Avalglucosidase alfa sind über einen</p>	<p>Die Anmerkung zur Stabilität wird zur Kenntnis genommen. Es ergibt sich keine Konsequenz für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitraum von 8 Stunden stabil und zeigen nur einen geringen Aktivitätsverlust (Aktivität nach 8 Stunden: 88 % bzw. 79 %) [6].	

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Velmanase alfa (α -Mannosidose) – Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Velmanase alfa. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5500/2018-12-20_AM-RL-XII_Velmanase-alfa_D-365_TrG.pdf. Zugriff am: 07.11.2023
2. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankun-gen) Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Nintedanib (D-546 + D-568) 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-578/2020-12-12_Wortprotokoll_Nintedanib_D-568.pdf. Zugriff am: Zugriff: 07.11.2023
3. Berger KI, Kanters S, Jansen JP, Stewart A, Sparks S, Haack KA, et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(9):2312-21.
4. Xu S, Lun Y, Frascella M, Garcia A, Soska R, Nair A, et al. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. *JCI Insight*. 2019;4(5).
5. Bruckmann C, Repo H, Kuokkanen E, Xhaard H, Heikinheimo P. Systematic structure-activity study on potential chaperone lead compounds for acid α -glucosidase. *ChemMedChem*. 2012;7(11):1943-53.
6. Anding A, Kinton S, Baranowski K, Brezzani A, De Busser H, Dufault MR, et al. Increasing Enzyme Mannose-6-Phosphate Levels but Not Miglustat Coadministration Enhances the Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Pompe Mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2023;387(2):188-203.

5.3 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	20. November 2023
Stellungnahme zu	CipaglucoSIDase alfa / Pombiliti
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Cipaglucosidase alfa ist für eine langfristige Enzymersatztherapie in Kombination mit Miglustat bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α-Glucosidase der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD) zugelassen.</p> <p>Morbus Pompe ist eine genetische Erkrankung, die durch Mutationen im kodierenden Gen der sauren α-Glucosidase bedingt ist. Sie manifestiert sich v. a. in Leber, Lunge, Gehirn, Skelett- und Herzmuskel. Es kommt zur Ansammlung von Glykogen und einer fortschreitenden Störung der Zellfunktion, die letztlich zu Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz führt.</p>	<p>Die Anmerkungen zum Anwendungsgebiet werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist auf S. I.9 folgendes zu entnehmen: <i>„Insgesamt zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa: Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. In der Studie PROPEL wurden weitere patientenberichtete Endpunkte erhoben, für die jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Dies betrifft insbesondere die Erhebung der Symptomatik mit mehreren PROMIS-Instrumenten zu den Endpunkten körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten.“</i> Es heißt weiter: <i>„Ohne geeignete Analysen zu den mittels PROMIS und R-PAct erhobenen</i></p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik nicht möglich.“</i></p> <p>Die Erkrankung Morbus Pompe verursacht bei Patientinnen und Patienten motorische Einschränkungen, die sie beispielsweise in Problemen beim Gehen und Treppensteigen äußern. Diese Einschränkungen können einen ambulanten medizinischen und pflegerischen Unterstützungsbedarf zur Folge haben. Auch ein Rollstuhl kann erforderlich sein.</p> <p>Der SGIC erhebt mittels acht Fragen das allgemeine körperliche Wohlbefinden, die Atemanstrengung, die Muskelkraft, die Muskelfunktion, die Bewegungsfähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens, das Energieniveau sowie das Ausmaß von Muskelschmerzen.</p> <p>Der SGIC deckt über seine Fragen wesentliche für Patientinnen und Patienten patientenrelevante Einschränkungen valide ab, die sich durch die Erkrankung Morbus Pompe ergeben, so dass eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik in dieser Hinsicht möglich ist und unabhängig von Effekten anderer Erhebungsinstrumente wie dem PROMIS und R-PAct Anerkennung finden sollte.</p>	<p>Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel zeigten sich in den Responderanalysen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa plus Miglustat.</p> <p>Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21. November 2023
Stellungnahme zu	CipaglucoSIDase alfa
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. November 2023 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa ver­öffent­licht (1).</p> <p>Die Evidenz­grund­lage besteht hierbei aus der randomisiert kontrollierten Studie PROPEL. Die PROPEL vergleicht Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat mit Alglu­co­sidase alfa in Kombination mit Placebo bei erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe der späten Ver­laufs­form. Es wurden 125 Patienten in die Studie eingeschlossen und 2:1 randomisiert (1). Der primäre Endpunkt war die Änderung der im 6-Minute Walk Test (6MWT) zurückgelegten Distanz zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn. Der 6MWT konnte jedoch nur für die zusätzlich durchgeführten präspezifizierten Responderanalysen signifikante Ergebnisse zeigen (2). Außerdem wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand des Subject's Global Impression of Change (SGIC)-Fragebogens erhoben. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Linderung der Krankheits­symptomatik in Bezug auf Bewegungsfähigkeit und das Energielevel. Hierzu möchten wir im spezifischen Aspekt der vorliegenden Stellungnahme Stellung beziehen (1, 2).</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	<p>Die Gehfähigkeit bzw. körperliche Belastbarkeit wurde mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT) erhoben. Für die Bewertung wird nicht die vorgelegte Responderanalysen (Responsekriterium 15% der Skalenspannweite) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52, sondern die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Der Zusatznutzen wird auf Basis der mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-Pact und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.6-1.9	<p>In der PROPEL wurde der Gesundheitszustand der Patienten mithilfe des SGIC erhoben, der vom G-BA bereits wiederholt zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln herangezogen wurde. Außerdem merkt der pharmazeutische Unternehmer an, dass der G-BA in der Beratung zu Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat Einschränkungen der körperlichen Funk­tionalität als patientenrelevant für Patienten mit Morbus Pompe ansieht (2).</p> <p>In der Intention-to-treat (ITT) Population lag bei 11% der Patienten, die mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden eine Verschlechterung der Bewegungsfähigkeit vor, im Vergleichsarm betraf dies mehr als dreifach so viele Patienten (34%). In der dargestellten Subpopulation zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Auch die Ergebnisse zum Energielevel zeigen Ergebnisse zugunsten von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat (2). Gemäß Definition stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fest, dass die Ergebnisse einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat ergeben und ordnet diesen mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering ein (1).</p>	<p>Die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Veränderung des allgemeinen körperlichen Wohlbefindens, der Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Fähigkeit, sich zu bewegen, Aktivitäten des täglichen Lebens, des Energielevels sowie von Muskelschmerzen werden für die Bewertung herangezogen.</p> <p>Für die Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel zeigten sich in den Responderanalysen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Cipagluco­sidase alfa plus Miglustat.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich merkt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung an, dass sich ausschließlich positive Effekte für Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat zeigen. Schlussfolgert dann jedoch, dass sich in der vorliegenden Datenkonstellation ein Zusatznutzen nicht belegen lässt (1).</p> <p>Abweichend von der Schlussfolgerung des IQWiG sollten die signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse des SGIC zur Bewegungsfähigkeit und zum Energielevel, sowie die gleichgerichtet positiven Effekte zugunsten von Cipogluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat zur Ableitung eines Zusatznutzens von herangezogen werden.</p>	<p>Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cipagluco­sidase alfa (Morbus Pompe); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2023.
2. Amicus Therapeutics GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Cipagluco­sidase alfa (POMBILITI®): Modul 4; 2023.

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Young, Ärztlicher Direktor Medical Park, Bad Feilnbach

Datum	21. November 2023
Stellungnahme zu	Cipaglucoxidase alfa (POMBILITI)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Peter Young

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. Peter Young*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Einordnung des Nutzens einer spezifischen Therapie einer seltenen Erkrankung wie dem M. Pompe muss vor dem Hintergrund der bestehenden Therapien erfolgen. Im Fall des M. Pompe führen die derzeitigen zugelassenen Therapien nicht zu einer Gesundung, sondern zu einer Verlangsamung des Fortschreitens von Symptomen. Die ERT-vorbehandelten Patienten in PROPEL waren über durchschnittlich ca. 7 Jahre mit Alglucosidase vorbehandelt und stellen damit ein für die Situation im richtigen Leben sehr relevantes Kollektiv dar. Dementsprechend sollten nicht nur die Daten für die Studien-Gesamtpopulation (gemischt ERT-naive und ERT-vorbehandelte Patienten) gewertet werden. Im richtigen Leben ist ein Patient entweder naiv oder vorbehandelt aber nicht beides gleichzeitig, und fast alle Patienten in Deutschland sind vorbehandelt [1]. Dementsprechend sollten die ERT-vorbehandelten Patienten auch gesondert betrachtet werden.</p>	<p>Eine Vorbehandlung mit Alglucosidase alfa war erlaubt und hatte bei etwa 80 % der Studienteilnehmenden stattgefunden.</p> <p>Eine separate Bewertung der Patientinnen/Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung ist zur Bewertung des Zusatznutzens nicht erforderlich.</p>
<p>Die Einstufung von der Fähigkeit, sich zu bewegen, ist gerade für Patienten mit Morbus Pompe das, was sie tagtäglich bei allem was sie tun einschränkt und als Hauptsymptom (neben der Atmung) des Krankheitsbildes zu werten [2]. Der Patient erlebt unmittelbar die krankheitsbedingten Einschränkungen - beim morgendlichen Aufstehen, bei der Körperpflege, beim Anziehen, beim Bewegen in der Wohnung, beim Toilettengang, bei allen Unternehmungen außer Haus usw. Ist dies eingeschränkt, hat es nicht nur spürbaren sondern ganz erheblichen Einfluss auf quasi alles was ein Patient macht und das</p>	<p>Der Endpunkt „Fähigkeit, sich zu bewegen“ wird für die Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peter Young

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erleben des Patienten ist daher durchaus als Abbildung von schweren Symptomen einzustufen.</p>	
<p>Das IQWiG schreibt auf S .I.9:</p> <p><i>„Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. In der Studie PROPEL wurden weitere patientenberichtete Endpunkte erhoben, für die jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Dies betrifft insbesondere die Erhebung der Symptomatik mit mehreren PROMIS-Instrumenten zu den Endpunkten körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten. Dabei wird etwa im PROMIS-Instrument zur körperlichen Funktion diese durch insgesamt 20 Fragen erfasst. Auch mit dem R-PAct wurde die körperliche Funktion der Patientin oder des Patienten über 18 Fragen erhoben, während mittels SGIC die Fähigkeit, sich zu bewegen, nur über eine einzelne Frage erhoben wurde. Im PROMIS-Fragebogen zur Fatigue (Short Form: 8 Fragen) spiegeln sich ebenfalls patientenberichtete Aspekte zum Energielevel wider, die im SGIC nur über eine Frage abgebildet werden. Ohne geeignete Analysen zu den mittels PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik nicht möglich.“</i></p> <p>Deswegen muss der R-PAct die SGIC Ergebnisse zudem nicht zwingend unterstützen, sondern der SGIC alleine ist aussagekräftig bzgl. patientenrelevanter Verbesserungen/Verschlechterungen. Der SGIC fragt nämlich zu bestimmten Lebensbereichen die Einschätzung des</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung konnten somit statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden. Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen</p>

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. Peter Young*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten zum jetzigen Zeitpunkt im Vergleich zu vor der Einnahme des Medikaments ab, wobei der R-PAct bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens abfragt, inwieweit diese durchgeführt, nicht durchgeführt bzw. mit Einschränkungen durchgeführt werden können. Kann jemand bestimmte Alltagstätigkeiten besser durchführen als vor der Medikamenteneinnahme, aber immer noch mit Einschränkungen, würde sich das im R-PAct nicht abbilden, sehr wohl aber im SGIC, d.h. der SGIC kann durchaus patientenrelevante Verbesserungen abbilden, die in den anderen Fragebögen aufgrund der unterschiedlichen Skalen nicht bestätigt werden müssen.</p>	<p>Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen. Da sich die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jedoch nicht in den ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkten und insbesondere nicht in den Endpunkten zur körperlichen und motorischen Funktion bestätigen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens höchstens als gering anzusehen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. Peter Young*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Karabul, N., Skudlarek, A., Berndt, J., Kornblum, C., Kley, R. A., Wenninger, S., Tiling, N., Mengel, E., Plöckinger, U. & Vorgerd, M. 2014. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Reports, Volume 17*. Springer.
2. Hamed, A., An Haack, K., Gwaltney, C., Baranowski, E., Stewart, A., Krupnick, R., Tyler, M., Sparks, S. & Paty, J. 2021. Qualitative interviews to improve patient-reported outcome measures in late-onset Pompe disease: the patient perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16, 428.

5.6 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	22. November 2023
Stellungnahme zu	Cipaglucoosidase alfa (Pombiliti®)-2023-08-01-D-964
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden Bayer) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01. November 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Cipaglucoosidase alfa (Pombiliti®) in Kombination mit Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α-Glucosidase) der späten Verlaufsform (Late-Onset Pompe Disease [LOPD]).</p> <p>Bayer erforscht und entwickelt gemeinsam mit seinen Partnerfirmen ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products), unter anderem in der Indikation Morbus Pompe, und ist aus diesem Grund berechtigt, zu dem vorliegenden Verfahren Stellung beziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 157 ff. S. I.28-I.29 S. I.38-I.39	<p>Einstufung der Endpunkte Fähigkeit sich zu bewegen und Energielevel</p> <p>In seinem Nutzendossier (1) zum Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa (Pombiliti®) in Kombination mit Miglustat stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) unter anderem 8 Endpunkte der Kategorie Morbidität der PROPEL-Studie dar, die mittels „Subject’s Global Impression of Change“ (SGIC) erhoben wurden: Allgemeines körperliches Wohlbefinden; Ateman­stren­gung; Muskelkraft; Muskelfunktion; Fähigkeit, sich zu bewegen; Aktivitäten des täglichen Lebens; Energielevel; Muskelschmerzen.</p> <p>Das IQWiG beurteilt in seiner Nutzenbewertung (2) die Endpunkte als patientenrelevant und die Responderanalyse zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 als sachgerechte Operationalisierung. Die Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC; Verschlechterung: RR 0,32; 95% KI 0,15; 0,67; p-Wert 0,002) und Energielevel (SGIC; Verschlechterung: RR 0,40; 95% KI 0,18; 0,88; p-Wert 0,023) haben in dieser Studie statistisch signifikante Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht. In Folge ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung konnten statistisch signifikante Vorteile von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden. Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen –</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.42 ff.	<p>in Kombination mit Miglustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa.</p> <p>Jedoch ordnet das IQWiG diese beiden Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zu, da keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vorliegen würden. Dies führt dazu, dass der Endpunkt Energielevel in seinem Ausmaß als gering und nicht als beträchtlich eingestuft wird (2).</p> <p><u>Anmerkung von BAYER</u></p> <p>Morbus Pompe ist eine genetisch bedingte lysosomale Speicherkrankheit und führt zur Anhäufung von Glykogen in den Lysosomen vieler Gewebe (3).</p> <p>Die klinische Manifestation der LOPD ist eine fortschreitende Muskelschwäche, welche Grob- und Feinmotorik der Gliedmaßen und die Gehfähigkeit beeinträchtigt und LOPD-Patienten im Alltag schon bei leichter Anstrengung (Treppensteigen) und normalen Tätigkeiten (Arme über den Kopf heben) beeinträchtigt (3, 4). Die muskulären Symptome führen unbehandelt zu Bewegungseinschränkungen und im weiteren Verlauf bis zum Verlust der Gehfähigkeit (5).</p> <p>Unabhängig von der motorischen Muskulatur führt eine Schwächung der Atemmuskulatur im Zwerchfell zu Dyspnoe bei</p>	<p>insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-Pact und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen. Da sich die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jedoch nicht in den ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkten und insbesondere nicht in den Endpunkten zur körperlichen und motorischen Funktion bestätigen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens höchstens als gering anzusehen</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>leichter Bewegung und Orthopnoe (3). Die Ateminsuffizienz kann zu Tagesschläfrigkeit und Energielosigkeit führen, im Krankheitsverlauf bis zur Beatmungspflicht (4, 5).</p> <p>Somit sind sowohl die Endpunkte Energielevel als auch die Fähigkeit sich zu bewegen in dieser chronisch fortschreitenden Erkrankung von höchster Patientenrelevanz, da sie unmittelbare Auswirkungen auf die berufliche und alltägliche Leistungsfähigkeit und damit die Lebensqualität haben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte Energielevel und Fähigkeit sich zu bewegen (SGIC, Verschlechterung) sollten zur Endpunktkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) eingestuft werden und folglich wäre der Endpunkt Energielevel in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung konnten statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucoisidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. Amicus Therapeutics GmbH (2023). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV. Modul 4A Cipagluco­sidase alfa 2023-08-01-D-964. Abgerufen am 17.November 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cipagluco­sidase alfa (Morbus Pompe) Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff 17.11.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-79>.
3. Teener JW. Late-onset Pompe's disease. *Semin Neurol.* 2012;32(5):506-11.
4. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):163-72.
5. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet.* 2008;372(9646):1342-53.

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Cipaglucoxidase alfa (Pombiliti)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Cipaglucosidase alfa (Pombiliti) von Amicus Therapeutics GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cipaglucosidase alfa ist zugelassen als 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). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Alglucosidase alfa fest. Laut IQWiG zeigen sich in der vorgelegten Studie ausschließlich positive Effekte (Fähigkeit, sich zu bewegen sowie Energielevel) mit Hinweisen auf einen beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen. Da jedoch geeignete Analysen zu weiteren erhobenen patientenberichteten Endpunkten fehlen, sei laut IQWiG insgesamt dennoch ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung konnten statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss dargelegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme von Dr. Eugen Mengel, Gründer und CEO der SphinCS GmbH & SphinCS Lyso gemeinnützige UG

Datum	22.11.2023
Stellungnahme zu	Cipaglucoxidase und Miglustat
Stellungnahme von	<i>Dr Eugen Mengel</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Eugen Mengel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wird angegeben, dass von Patientenorganisationen keine Stellungnahme eingegangen ist. Offen bleibt die Frage, wie die beiden Patientenorganisationen im Bereich Pompe angesprochen wurden? Ob die Fragestellung klar formuliert gewesen ist? Ob Patienten, die mit Cipaglucoisidase und Miglustat behandelt wurden, etwa im Rahmen des Härtefallprogramms, erreicht wurden. Meine Vermutung ist, dass die Adressaten der Anfrage nicht erreicht wurden. Nach meiner Erfahrung sind beide Patientenorganisationen leicht zu erreichen, kompetent und kommunikativ.</p>	<p>Patientenorganisationen sind über die Patientenvertretung im G-BA in das Verfahren eingebunden.</p>
<p>Die insbesondere von Patienten, die unter der langjähriger Vorbehandlung mit rhAlglucosidase selbst wahrgenommene substantielle Trendwende von Verschlechterung zu Stabilisierung und Verbesserung wird im Bericht nicht gewürdigt. Ich konnte im Härtefallprogramm 10 LOPD Patienten, die sich unter rhAlglucosidase signifikant verschlechtert haben. Sowohl im 6MWT, als auch in der FVC und im PRO (R-Pact) ist bei allen keine weiter Verschlechterung, und bei 8/10 sogar eine Verbesserung feststellbar. 10/10 Patienten wünschen ausdrücklich eine Weiterbehandlung mit Cipaglucoisidase und Miglustat. Zusammen mit Patienten wurden Videoanalysen angefertigt.</p>	<p>In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant.</p>
<p>Ein Konzept zur Erfassung von Real World Daten fehlt.</p>	<p>Die Nutzenbewertung basiert auf den vorgelegten Daten der Studie PROPEL.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Eugen Mengel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Es sollte eine strukturierte Erfassung von PRO erfolgen. Etablierte „Pompezentren“ erfassen R-Pact systematisch. Die SphinCS hat im Härtefallprogramm bei 10 Patienten mit vorausgegangener Verschlechterung R-Pact erhoben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung der bisherigen Analyse</p>	<p>Die mittels R-PAct erhobenen Daten werden in der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>
	<p>Anmerkung: Es fehlt eine klare Analyse von Patienten, die seit mehr als 10 Jahren mit ERT vorbehandelt sind und nun kontinuierliche Verschlechterungen der Mobilität und Atmung erfahren. Hier sehe ich aus meiner Erfahrung und den PROs der Patienten, dass Patienten hier eine Trendumkehr des bisherigen Verlaufs berichten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wesentlicher Zusatznutzen für Patienten mit langjähriger Vorbehandlung.</p>	<p>Eine Vorbehandlung mit Alglucosidase alfa war erlaubt und hatte bei etwa 80 % der Studienteilnehmenden stattgefunden.</p> <p>Eine separate Bewertung der Patientinnen/Patienten mit bzw. ohne Vorbehandlung ist zur Bewertung des Zusatznutzens nicht erforderlich.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cipaglucosidase alfa (D-964)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. Dezember 2023

von 14:03 Uhr bis 14:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amicus Therapeutics GmbH (Amicus)**:

Frau Gloeckner

Frau Rogovic

Frau Struck

Herr Dr. Peceny

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Frau Dr. Krüger

Herr Dr. Möcker

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Dr. Bayer

Frau Sturm

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH (Bayer)**:

Frau Caruso

Frau Dr. Plate

Angemeldeter Teilnehmender der **Medical Park, Bad Feilnbach (Medical Park)**:

Herr Prof. Dr. Young

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Witt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:03 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Entschuldigung, wir sind 15 Minuten nach der Zeit; aber die vorherige Anhörung hat überraschenderweise länger gedauert.

Es geht jetzt um die Markteinführung von Cipaglucosidase alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Oktober 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH Stellung genommen hat. Zum anderen haben Herr Dr. Eugen Mengel und Herr Professor Dr. Peter Young Stellung genommen, zudem Bayer Vital, Roche, Sanofi-Aventis, außerdem der vfa und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also Amicus Therapeutics GmbH, sind Frau Gloeckner, Frau Rogovic, Frau Struck und Herr Dr. Peceny anwesend. Weiter ist Herr Professor Young vom Medical Park Bad Feilnbach anwesend. Herr Mengel hat abgesagt. Außerdem sind Frau Dr. Krüger und Herr Dr. Möcker von Sanofi anwesend, Frau Dr. Bayer und Frau Sturm von Roche sowie Frau Caruso und Frau Dr. Plate von Bayer. Ferner ist Herr Dr. Rasch vom vfa und sind Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Witt vom BPI anwesend.

Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zur Dossierbewertung und zu den wesentlichen Punkten des Verfahrens einzuführen. – Frau Rogovic.

Frau Rogovic (Amicus): Danke vielmals. – Sehr geehrte Damen und Herren, mein Name ist Ana Rogovic. Ich bin Geschäftsführerin bei Amicus Therapeutics hier in Deutschland. Wir melden uns heute hier aus Köln. Wir sitzen, auch wenn es nicht so aussieht, gemeinsam in einem Raum, falls Sie Blickkontakte zwischen uns sehen.

Amicus Therapeutics ist ein Biotech-Unternehmen, das sich zum Ziel gesetzt hat, Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Unser erstes Produkt, Galafold, ist seit 2016 im Markt in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry zugelassen und wird in wenigen Wochen Thema einer Anhörung sein. Heute möchten wir die Möglichkeit nutzen, um zur Dossierbewertung des IQWiG zu Cipaglucosidase alfa Stellung zu nehmen, die am 1. November veröffentlicht wurde.

Cipaglucosidase alfa ist eine Enzymersatztherapie, die in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat für erwachsene Patienten mit Morbus Pompe in der späten Verlaufsform von der EMA zugelassen wurde. Wir möchten uns heute vor allem zu folgenden Themen äußern: dem SGIC unter dessen Anerkennung als validierter und unabhängiger Fragebogen, den Vorteilen im Nebenwirkungsprofil von Cipaglucosidase alfa, den patientenrelevanten Ergebnissen im Six Minute Walk Test und, wie vom IQWiG gewünscht, zu neu ausgewerteten Responderanalysen zu PROMIS und R-PAct zu Woche 52 und zuletzt der Bedeutung der ERT-vorbehandelten Patienten in der deutschen Versorgung.

Bevor ich an Herrn Dr. Peceny übergebe, möchte ich aber noch kurz das Team vorstellen, mit dem wir heute anwesend sind. Das sind Herr Dr. Markus Peceny, Medical Director für Deutschland, Österreich und die Schweiz, sowie Frau Birgit Gloeckner, Associate Director Medical Affairs Deutschland. Unterstützung von SmartStep durch Karolin Struck haben wir auch mitgebracht. Damit übergebe ich an meine Kollegen.

Herr Dr. Peceny (Amicus): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Morbus-Pompe ist eine seltene angeborene Erkrankung, die sowohl Männer als auch Frauen betrifft. Mutationen im entsprechenden Gen führen zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms Glucosidase, das für den Glykogen-, also Glucosekettenabbau, benötigt wird. Die

Verringerung der Glucosidase-Aktivität führt zu einer Anhäufung von Glykogen in den Zellen. Die dadurch bedingten klinischen Schäden betreffen in erster Linie die Muskulatur.

Es gibt zwei grundsätzliche Verlaufsformen von Morbus Pompe. Bei der infantilen Form treten die Symptome sehr rasch nach der Geburt auf, und unbehandelt versterben die betroffenen Kinder innerhalb kurzer Zeit an Atem- und Herzinsuffizienz. Bei der späten Verlaufsform, Late Onset Pompe Disease beziehungsweise LOPD, ist noch eine geringe Restenzymaktivität vorhanden. Der klinische Verlauf ist dadurch protrahierter; die Symptome treten öfter erst im Erwachsenenalter auf. Die Erkrankung ist jedoch über die Jahre immer progredient. Die Betroffenen sind aufgrund der zunehmenden Muskelschwäche im Alltag immer stärker eingeschränkt, bei weiter fortgeschrittener Erkrankung auf Hilfe angewiesen, rollstuhl- und beatmungspflichtig. Die häufigste Todesursache ist Ateminsuffizienz.

Seit 2006 gibt es mit Alglucosidase alfa eine kausale Enzymersatztherapie. Die behandelten Patienten weisen klinische Verbesserungen und Stabilität auf. Nach einigen Jahren der Behandlung tritt jedoch trotz Therapie oft ein Plateau-effekt und im weiteren Verlauf klinische Progredienz ein, was den Bedarf an neuen und verbesserten Therapieoptionen begründet.

Eine große Herausforderung bei Enzymersatztherapien ist die hohe Verlustrate der verabreichten großen Proteine auf dem Weg bis zum Wirkort in den Zellen. Bei Cipagluco-sidase alfa sind die mit dem Enzym verbundenen Kohlenhydratketten so optimiert, dass sie mit viel größerer Affinität an entsprechende Rezeptoren an die Zelloberflächen binden, die die Aufnahme des Enzyms in die Zellen vermitteln. Zudem wird durch die Zugabe von Miglustat das Enzym außerhalb der Zellen stabilisiert. Insgesamt erreicht damit ein höherer Anteil des verabreichten Enzyms die Zellen, um dort seine Wirkung zu entfalten.

Die Phase-III-Studie war ein direkter Vergleich von Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat mit der Standardtherapie Alglucosidase alfa. Gut drei Viertel des Patientenkollektivs war bereits langjährig mit Alglucosidase alfa therapiert, was der deutschen Versorgungsrealität entspricht, zumal in der Praxis die allermeisten erwachsenen Patienten mit LOPD mit Enzymersatztherapie behandelt werden.

Die Therapie mit Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat zeigte in einer Vielzahl der in der Studie erfassten Parameter inklusive einem beträchtlichen Zusatznutzen bei unerwünschten Ereignissen Vorteile gegenüber Alglucosidase alfa, während sich gleichzeitig keinerlei Nachteile ergaben. Selbst bei den langjährig vorbehandelten Patienten konnten klinische Verbesserungen erzielt werden. Damit bringt diese Therapie für die Patienten einen wesentlichen neuen Aspekt, denn Verbesserungen von Motorik oder Atemfunktionen im Rahmen einer bereits langjährig geführten Therapie mit Alglucosidase alfa waren bislang für die Patienten gänzlich außer Reichweite. Die Patienten berichteten unter Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat auch deutlich seltener als unter Alglucosidase alfa von einer Verschlechterung ihrer Mobilität im Alltag, also bei einem ganz zentralen Kernaspekt der Erkrankung, und dies sogar in einem Ausmaß, das einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Somit sind wir – dabei schließe ich mich persönlich ausdrücklich mit ein – davon überzeugt, dass die Therapie mit Cipagluco-sidase alfa plus Miglustat einen klaren Fortschritt für die Patienten mit Morbus Pompe darstellt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Peceny und Frau Rogovic, für diese Einführung.

Meine erste Frage geht an Herrn Professor Young. – Herr Young, Sie hatten in Ihrer Stellungnahme ebenfalls zu diesem Punkt ausdrücklich ausgeführt. Vielleicht können Sie uns das auch noch ein bisschen erläutern. Wie unterscheiden sich vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten klinisch? Ist gegebenenfalls eine getrennte Bewertung sinnvoll?

Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Sie das für sinnvoll hielten. Dann hatten Sie sich auch noch zu den Fragebögen etc. pp. geäußert. Aber vielleicht können Sie mit den beiden Gruppen und mit der Frage: „Getrennte Betrachtung, yes or no?“ beginnen.

Herr Prof. Dr. Young (Medical Park): Herr Peceny hat es ausgeführt: Es ist eine mittelschnell progrediente Muskelerkrankung, die Skelettmuskulatur und Atmungsmuskulatur betrifft, und die kausale Therapie besteht im Ersatz des fehlenden Enzyms, das eben aufgrund des Gendefektes nicht gebildet wird.

Wir haben sicherlich über 80 oder 90 Prozent der in Deutschland diagnostizierten Patienten mit einem Morbus Pompe derzeit unter der Standardtherapie einer Enzyersatztherapie, und da müssen wir doch zunächst feststellen, dass diese Patienten sich natürlich erst einmal nicht im klinischen Verlauf möglicherweise von Patienten unterscheiden, die neu diagnostiziert werden, je nachdem, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung sie diagnostiziert werden. Aber sie sind schon in dem, was wir optimal derzeit medikamentös bieten können.

Darunter müssen wir eben feststellen, dass durchaus nicht alle Patienten so darauf ansprechen, wie es damals in den ersten Zulassungsstudien aussah. Wir sehen zunächst einmal einen Anteil von Patienten, die tatsächlich nicht ausreichend ansprechen. „Ausreichend ansprechen“ bedeutet eine relevante Stabilisierung, gemessen zum Beispiel mit dem Six Minute Walk Test, an der forcierten Vitalkapazität und – das ist eben für die alten Studien nicht gezeigt – an anderen Mobilitätsskalen, die da verwendet werden.

Also, das bedeutet, wir haben zwei Unterschiede: Es ist nicht per se der klinische Stand zum Zeitpunkt der Übernahme in eine möglicherweise andere Therapie, sondern die Vorbehandlung. Das heißt, wir sehen an einem Teil der Patienten eben doch, dass tatsächlich der Verlauf nicht so stabilisiert werden kann, wie wir das wollen. Wenn man es im Detail anschaut, dann muss man sagen, dass das eben doch eine relevante Größenordnung in der Menge der Patienten ist. Deswegen, so muss man eben sagen, macht es Sinn, diese Gruppen getrennt zu betrachten, weil wir sozusagen zwischen den naiven Patienten und den vorbehandelten Patienten insofern den Punkt haben, dass der Vorbehandelte schon einmal durch das hindurch ist, was optimal zu leisten wäre; das ist der Punkt. Da sehe ich tatsächlich den Zusatznutzen auch im Sinne der Patienten, die dann entsprechend profitieren. Und da sind die Daten schon so, dass wir sagen können: Da haben wir Aspekte, aufgrund derer wir berechtigt zusätzlich davon ausgehen können, dass diese Patienten davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Frau Teupen, Sie hatten sich gemeldet; PatV.

Frau Teupen: Wir hätten auch gerne noch einmal – Sie hatten es kurz angesprochen – Hinweise zu den patientenrelevanten Endpunkten, die erhoben worden sind; das würde uns sehr interessieren. Es gibt auch durch das IQWiG noch mal Kritik an dem SGIC.

Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie vielleicht noch einmal zu den nachgereichten Responderanalysen, also zur Transformation der Rohdaten sagen, wie da die Ergebnisse sind, damit wir alle auf dem gleichen Stand sind? Wichtig wäre uns noch mal die Einschätzung der unterschiedlichen Patient-Reported-Outcomes-Instrumente. Das wäre sehr nett.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schlage auch hier vor, mit Herrn Professor Young anzufangen – Sie hatten sich dazu in Ihrer Stellungnahme auch geäußert –, und dann würde ich den pU mal zu Wort kommen lassen.

Herr Prof. Dr. Young (Medical Park): Wir sind derzeit in der Bewertung von Pharmaka, die beim Morbus Pompe eingesetzt werden, eigentlich auf zwei Kenngrößen fixiert. Das ist zum einen die Bewegung, erhoben an einer gemessenen Gehstrecke in einem gewissen Zeitintervall – das ist der Six Minute Walk Test –, und zum anderen ist es bei der Atmung die forcierte Vitalkapazität.

Es zeigt sich aber durchaus, dass wir im täglichen Alltag eines Patienten die Beantwortung die Frage nach der klinischen Relevanz, wie man so schön sagt – in den englischen Studien wird das gerne als „Clinical Meaningfulness“ bezeichnet –, also danach, was es dann am Ende wirklich bedeutet, eben auf andere Skalen stützen, die sich mehr auf die Mobilität insgesamt beziehen, das heißt auf das, was alltagsrelevant ist. Und da wäre der SGIC tatsächlich ein für mich relevanter Marker, der eben bislang nicht entsprechend etabliert ist, auch in den Vorstudien oder Studien mit anderen Präparaten, der aber eine relevante Aussage über die Bewegungsfähigkeit und Mobilität von Patienten trifft.

Nur das vielleicht als Beispiel; keine Sorge: Wenn wir uns mal vorstellen, wenn Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zum Beispiel in einer Phase wie der Coronapandemie körperlich lange nichts gemacht haben, dann werden sie weniger mobil. Das bekämen Sie nicht mit einem Six Minute Walk Test wirklich gemessen, sondern mit dem, was im Alltäglichen sozusagen an Beweglichkeit, an Mobilität entsteht. Deswegen halte ich den SGIC schon für einen relevanten Marker in der Betrachtung des Zusatznutzens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Young. – Jetzt der pU zu den Daten. Frau Gloeckner.

Frau Gloeckner (Amicus): Frau Teupen, Sie sprachen den SGIC in Kombination mit dem PROMIS und dem R-PAct an, wozu ja vom IQWiG kritisiert wurde, dass nicht alle Fragebögen das gleiche Ergebnis bringen. Hierzu kann man sagen, dass die verschiedenen Instrumente einfach unterschiedliche Dimensionen und unterschiedliche Zeiträume bei den Patienten abfragen und sie einer völlig unterschiedlichen Methodik folgen, sodass ein gleichgerichteter, generalisierter Effekt auch gar nicht zu erwarten ist. Der SGIC ist auch als eigenständiges Instrument valide und anerkannt, und es ist auch nicht in der Literatur beschrieben, dass dieser Fragebogen durch Ergebnisse im PROMIS oder R-PAct gestützt werden müsste. Deswegen sehen wir die Instrumente tatsächlich als voneinander unabhängig und als aussagekräftig.

Ein Beispiel dazu: Im R-PAct werden Dinge des täglichen Lebens abgefragt, beispielsweise: „Können Sie eine Treppe hochgehen?“ Der Patient hat drei Antwortmöglichkeiten: „Nein, ich kann es nicht“, „Ich kann es mit Einschränkungen“ oder „Ich kann es ohne Einschränkungen“. Wenn er es nach den 52 Wochen besser kann, aber immer noch mit Einschränkungen, würde sich das im R-PAct gar nicht abbilden, sehr wohl aber im SGIC, wo man sieben Kategorien hat, „etwas besser“, „viel besser“, „sehr viel besser“ zum Beispiel. Das zeigt einfach noch einmal, dass die Instrumente nicht vergleichbar sind.

Sie hatten auch die Transformation der Daten angesprochen: Das bezog sich auf den PROMIS und den R-PAct, wobei vom IQWiG kritisiert wurde, dass die Daten in der Erstauswertung nicht so transformiert waren, wie es im Manual beschrieben ist. Grundsätzlich ist diese Transformation eher dafür gedacht, um Daten verschiedener Populationen zu vergleichen oder zum Beispiel einen Vergleich mit historischen Populationen vorzunehmen, etwa zwischen zwei Vergleichsarmen in einer Studie. Nichtsdestotrotz haben wir diese Daten aber in der Stellungnahme nachgeliefert, also die Daten transformiert und nachgeliefert, und es zeigen sich keine signifikanten Effekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gloeckner. – Dazu jetzt Frau Nink vom IQWiG. – Herr Professor Young, haben Sie auch dazu eine Anmerkung?

Herr Prof. Dr. Young (Medical Park): Deswegen hatte ich mich hier in dem Chat gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Dann würde ich zuerst Frau Nink ausführen lassen, anschließend bekommen Sie das Wort. – Okay, Frau Nink.

Frau Nink: Ja, dazu hätte ich jetzt tatsächlich ein paar Dinge zu sagen. Zum einen, um das klarzustellen: Wir halten den SGIC ebenfalls für ein wertvolles Instrument, das auch hinreichend validiert ist; das haben wir ja auch so beschrieben. Die Situation, die wir hierbei

haben, ist aber, dass eine ganze Reihe von patientenberichteten Endpunkten erhoben wurden, nicht nur der SGIC und der EQ-5D, sondern auch diese PROMIS-Instrumente – vier verschiedene PROMIS-Instrumente – und auch der R-PAct.

Und nein, wir glauben nicht, dass sie alle genau das Gleiche messen. Deswegen sind wir auch nicht so glücklich, wenn verschiedene Dinge erhoben wurden, wir aber nur für einen Teil der Instrumente verwertbare Analysen bekommen und für den anderen nicht, um das insgesamt für die patientenberichtete Symptomatik einsortieren zu können. Natürlich adressieren manche Instrumente ähnliche Konstrukte. Da würden wir schon erwarten, dass vielleicht auch ein bisschen etwas Ähnliches herauskommt oder dass man, falls dies nicht der Fall ist, diskutiert, warum das unterschiedlich ist. Natürlich haben Sie recht: Es werden auch unterschiedliche Fragen gestellt.

Ich hätte jetzt noch einmal zwei Fragen speziell zu den PROMIS-Instrumenten und der Auswertung der PROMIS-Instrumente nach dem Manual. Ja, wir möchten gerne, dass Instrumente so ausgewertet werden, wie es im Manual beschrieben ist. Wir haben hier folgende Situation; ich mache es jetzt mal an dem PROMIS Dyspnoe fest, weil das der außerordentlich extreme Fall in der ganzen Konstellation ist.

Es gibt nach dem Scoring-Manual verschiedene Möglichkeiten, wie man die Umrechnung vornehmen kann. Das kann man mit einfachen Scoring Tables machen, wie Sie es jetzt auch in der Stellungnahme gemacht haben – da rechnet man das um –, oder man kann auch einen Scoring Service von PROMIS nutzen; das ist das sogenannte Response Pattern Scoring. Das hat den großen Vorteil, dass es mit fehlenden Items umgehen kann. Wir haben beim PROMIS Dyspnoe jetzt am Ende in der Auswertung 60 Prozent fehlende Werte, weil dort einzelne Items gefehlt haben. Das hätte man mit dem anderen Instrument adressieren können.

Deswegen zum einen die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum Sie das nicht genutzt haben, denn wir haben jetzt wiederum Analysen, die nur teilweise verwertbar sind, und zum anderen die Frage, wie Sie dann in den Rohdaten eigentlich mit den fehlenden Items umgegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Ich nehme an, das macht beim pU Frau Gloeckner, oder?

Frau Gloeckner (Amicus): Diese Fragen würde ich an unsere Statistikexpertin Frau Struck übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Amicus): Wir konnten den angesprochenen Service von der PROMIS nicht nutzen, weil wir schlicht und ergreifend keine Zeit dafür hatten, das anzuwenden, da es nicht vordefiniert war. Wir haben die Transformationen dann nachträglich noch so gut wie möglich durchzuführen versucht. Nachdem dies nicht vordefiniert war, ließ sich das leider nicht ausreichend schnell umsetzen. Wir haben versucht, was wir konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Young noch ergänzend; dann würde ich wieder zurück an Frau Nink geben.

Herr Prof. Dr. Young (Medical Park): Frau Nink hat eine Sache aus meiner Sicht schon richtig gesagt. Ich will nur darauf hinweisen, dass natürlich im klinischen Setting die PROs genutzt werden. Ich bin selber in einer Reha-Klinik, wo ich viele Patienten mit neuromuskulären Symptomen sehe. Da gibt es jetzt auch eine ganz starke Initiative, sich stärker auf die PROs zu stützen, also die Patient Reported Outcomes zu messen. Da haben Sie recht und ein bisschen unrecht gleichermaßen, weil die Korrelation genau unserer spezifischen Targets oder Aspekte eben nicht gegeben ist.

Ich verstehe Ihren Einwand zur Atmung. Das ist natürlich sicherlich ein Schwerpunkt. Ich will nur darauf hinweisen, dass wir meines Erachtens nach wie vor eine große Lücke in der guten Korrelation von PROs mit Items messenden Tests haben, die sozusagen Funktionen wirklich

messen. Das will ich bitte nur noch einmal darstellen. Aber es gibt eine Schwachstelle. Es gab bei der Atmung möglicherweise fehlende Daten, die man dann sowieso nicht korrelieren könnte. Da haben Sie meines Erachtens recht. Nur will ich, wie gesagt, immer wieder darauf hinweisen, dass eine wirklich klare Korrelation von Patient Reported Outcome Measures, wobei die PROMIS-Initiative eine davon ist, zu Funktionskalen nicht wirklich gut ist und derzeit nicht ausreichend ist. Das sehe ich; ich sehe aber auch, dass man natürlich sagen kann: Wenn man schon so viele Skalen hat, dann müssten wir ja eigentlich doch hoffen, die zumindest korrelieren zu können.

Ich hoffe, dass solche Studien, die eben viele Dinge nebeneinander messen, dann irgendwann diese Möglichkeit bieten. Aber das ist tatsächlich in der wissenschaftlichen Betrachtung dieser Dinge ein großes Problem. Und so sehe ich jetzt eben auch den SGIC sozusagen als einen Parameter, als ein Messinstrument eingeordnet, das Mobilität angibt, wobei natürlich unklar ist, wie gut er wirklich korrelieren kann.

Das Argument, dass möglicherweise durch zwei vergleichbare Skalen ein Zustand mit unterschiedlichen Bewertungen verglichen wird – PROMIS oder auch Funktionskalen – und sich daraus auch unterschiedliche Outcomes ergeben, ist allerdings wirklich nichts Neues. Das gibt es immer wieder, weil wirklich die detaillierte und konkrete Fragestellung, aber auch die Art der Fragen etc. pp. dabei natürlich eine Rolle spielen kann; das wird Frau Nink auch wissen. Aber natürlich wäre es schöner, wenn wir sozusagen einen Funktionszustand mit verschiedenen Skalen gleich vermessen könnten. Aber das haben wir nicht, sonst bräuchten wir nicht so viele – das ist nur noch mal mein Kommentar – in der Korrelation der Dinge zueinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, noch einmal Nachfrage, Ergänzung, Anmerkung?

Frau Nink: Ja, ganz kurz. Ich glaube, wir liegen da gar nicht weit auseinander. Unser Punkt ist nur: Wenn wir es schon erheben, dann wollen wir auch gerne adäquate Analysen dazu haben, weil sonst bei uns auch leicht der Eindruck entsteht, wir bekämen die eine Sache gezeigt, die andere aber nicht.

Und ich hatte noch eine Frage; ein Teil meiner Frage ist von Frau Struck nicht beantwortet worden, nämlich danach, wie Sie eigentlich mit den fehlenden Items in den Rohdaten umgegangen sind. Ehrlich gesagt, weiß ich nicht, wie man das macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Frau Struck.

Frau Struck (Amicus): Die Summenscores sind im Rahmen der ADaM-Datensatz-Generierung auf globaler Ebene berechnet und in dem Zuge auch validiert worden. Wie gesagt: Ja, wir haben die Transformierung dort nicht vorgenommen. Warum genau das nicht stattgefunden hat, kann ich Ihnen leider nicht sagen, weil wir hier in Deutschland leider nicht involviert waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gloeckner ergänzend.

Frau Gloeckner (Amicus): Ich will dazu gerne noch ergänzen. Sie hatten ja gefragt, wie wir mit fehlenden Daten umgegangen sind. Sie wurden mit LOCF imputiert, wobei der Baseline-Wert nur für fehlende Werte in Woche 12 benutzt werden konnte. Für spätere fehlende Werte musste ein Post-Baseline-Wert da sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe die Falten auf Ihrer Stirn, Frau Nink.

Frau Nink: Wenn ich noch einmal kurz darf, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Nink: Ich habe mich vielleicht auch nicht ganz präzise ausgedrückt. Mir geht es um fehlende Items. Also, ich sehe in Ihrer Analyse Folgendes: Wenn Sie die Transformationen gemacht haben, dann haben Sie über 60 Prozent fehlende Items. Also, über 60 Prozent der Patienten haben mindestens ein fehlendes Item und konnten deswegen nicht transformiert

werden. Ich frage mich, wie Sie eigentlich mit diesen fehlenden Items in den Rohwerten umgegangen sind. Die fehlen da ja auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Struck.

Frau Struck (Amicus): Wie gesagt, fand die Summenscorebildung nicht bei uns statt; sie fand auf globaler Ebene statt. Detailliertere Aussagen dazu kann ich leider nicht machen, nur, dass die Berechnungen intern validiert worden sind und wir darauf keinen weiteren Zugriff haben. Ich könnte noch mal versuchen, das auf globaler Ebene nachzufragen, kann Ihnen aber nicht versprechen, dass wir da ausreichend schnell Antworten bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Nink, das nehmen wir so zur Kenntnis, nicht? Das hat ja keinen Zweck. – Dann gebe ich Frau Bickel das Wort.

Frau Bickel: Ich habe noch mal eine Frage an den Kliniker. Sie betrifft die Unterscheidung zwischen dem R-PAct, den PROMIS und dem SGIC, den Sie eigentlich als relevant angesehen haben. Habe ich das jetzt aus Ihren Ausführungen richtig verstanden, dass Sie in diesen drei verschiedenen Bögen eigentlich unterschiedliche Fragestellungen sehen und für Sie eben der SGIC der relevante ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Young.

Herr Prof. Dr. Young (Medical Park): Nein. Die Betrachtung von verschiedenen Funktionszuständen – nennen wir es mal so – wird in unterschiedlichen Skalen oder auch PROs natürlich mit anderer Fragestellung oder mit anderer tatsächlich detaillierter Frage versucht zu beantworten. Aber der Aspekt Mobilität, Gehfähigkeit, Atmungsfähigkeit etc. pp. ist natürlich der Funktionszustand, über den wir Auskunft erhalten wollen. Deswegen braucht man ja eigentlich Korrelationen.

Wenn wir uns zum Beispiel den Aspekt Mobilität anschauen, möchte ich tatsächlich sagen, dass eben der SGIC relevant beantworten kann, wie es mit der Mobilität aussieht. Und der Umstand, dass wir unterschiedliche Antworten aus unterschiedlichen Fragen bekommen, so wie Frau Nink das ja auch angemerkt hat, ist für mich als Kliniker jetzt erst einmal nicht so speziell überraschend. Natürlich ist immer die Frage: Warum nimmt man drei und nimmt nicht einen Fragebogen? Ich sagte jetzt, drei sei toll, weil man es dann irgendwann korrelieren könnte. In unserer jetzigen Fragestellung erschwert es uns natürlich unter Umständen das Leben, weil wir uns jetzt auf eine Skala besonders verlassen, weil wir meinen, dass sie aussagekräftig ist. Ich will damit sagen, dass nicht unterschiedliche Dinge damit gewertet werden. Vielmehr wird versucht, den gleichen Aspekt darzustellen, aber mit einer unterschiedlichen Methodik, und die Methodik ist letztendlich das, was wir korrelieren müssen, ob dann sozusagen der Bereich Agilität, Mobilität etc. pp. mit den unterschiedlichen Dingen auch erfasst werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage?

Frau Bickel: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Telschow, KBV.

Herr Dr. Telschow: Ich habe auch noch eine Nachfrage an Herrn Young – Sie waren vorhin noch einmal auf die vorbehandelten Patienten eingegangen –, um das noch mal klarzubekommen: Wo sehen Sie denn den Stellenwert dieses neuen Präparats? Ist es eher tatsächlich jetzt bei allen Patienten, oder sehen Sie einen besonderen Vorteil bei Vorbehandelten, möglicherweise mit Alglucosidase erfolglos Behandelten? Oder sehen Sie es für das gesamte Kollektiv?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Young.

Herr Prof. Dr. Young (Medical Park): Ich sehe den Vorteil insbesondere für vorbehandelte Patienten, für die wir quasi eine neue Option entwickeln können, die sozusagen in Teilbereichen auch zeigt, dass wir da weiterkommen. Für die reine Betrachtung von

Therapienaiven muss ich sagen: Wenn wir uns die Gruppe ganz alleine anschauen, dann könnte es sein, dass für das Präparat auch ein Vorteil besteht. Aber einen klaren Vorteil sehe ich im Augenblick für diejenigen, wo wir sehen, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine ausreichende Stabilisierung besteht, so wie wir sie uns vorstellen, weil wir dann eben von einer potenziell auch weiterhin fatalen Muskelerkrankung sprechen. Wir wissen, dass sozusagen die Erwartung hinsichtlich der Lebenszeit von unbehandelten oder nicht ausreichend erfolgreich behandelten Patienten eben doch eindeutig eingeschränkt ist. Das muss man bei der Betrachtung von Morbus Pompe immer mit im Kopf behalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch mal Herr Telschow: Nachfrage oder Frage beantwortet?

Herr Dr. Telschow: Ja, größtenteils beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Rogovic, weil ich annehme, dass Sie das wieder machen, noch einmal das Wort zur Zusammenfassung. Es kann auch gerne ein anderer machen, wie es gewünscht ist. – Frau Struck, Sie haben sich gemeldet.

Frau Struck (Amicus): Ja, genau. – Ich wollte noch einmal kurz einen Nachtrag zur Frage von Frau Nink äußern: Es wurde die Regel angewendet, dass dann, wenn mehr als 50 Prozent der Items in dem Fragebogen verfügbar sind, der Summenscore berechnet wird und die fehlenden Werte als Mittelwert der nicht fehlenden Werte imputiert werden. Wenn weniger als 50 Prozent der Items verfügbar sind, dann wird der Total Score nicht ausgerechnet und eben dann auch „fehlend“ gesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann nehmen wir das so zu Protokoll. – Jetzt noch einmal: Wer macht den Abschluss? – Herr Peceny.

Herr Dr. Peceny (Amicus): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Anwesende, danke für die Gelegenheit, die Daten von Cipaglucoaldase alfa plus Miglustat bei Erwachsenen mit Late Onset Morbus Pompe hier zu erörtern. Wir hoffen, in der Diskussion und in der Stellungnahme unter anderem Fragen hinsichtlich der Erfassung und Auswertung der Fragebögen, der Sicherheitsaspekte, der klinischen Relevanz der Gehstest-Ergebnisse sowie der Bedeutung der unmittelbaren Patientenerfahrung zum Beispiel hinsichtlich der Mobilität geklärt zu haben.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung und den entsprechenden Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen steht mit Cipaglucoaldase alfa plus Miglustat eine Therapie mit einer randomisierten direkten Vergleichsstudie gegenüber der Standardtherapie mit Alglucoaldase alfa zur Verfügung, die zudem in ihrem Patientenkollektiv dem großen Anteil an mit Alglucoaldase alfa vorbehandelten Patienten in der deutschen Versorgung gerecht wird. In diesem direkten Vergleich stehen zahlreiche Vorteile in den Studienergebnissen keinen Nachteilen gegenüber, und somit sehen wir Cipaglucoaldase alfa plus Miglustat als einen wesentlichen Fortschritt an, der mit einem erheblichen Zusatznutzen für die erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe verbunden ist. – Vielen Dank, Ihnen allen eine gute Weihnachtszeit und auf Wiedersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die Vertreterinnen und Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, an unseren Kliniker, der uns hier Rede und Antwort gestanden hat, und an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das, was heute diskutiert wurde, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen auch einen schönen Resttag, sofern Sie nicht zum Unterausschuss Arzneimittel gehören, denn hier geht es noch weiter. Sofern wir uns bis zum Weihnachtsfest und bis zum Beginn des neuen Jahres nicht mehr wiedersehen, auch für Sie frohe Weihnachten und alles Gute im neuen Jahr.

Schluss der Anhörung: 14:39 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-392 Cipaglucosidase alfa/ Miglustat

Stand: Januar 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Cipaglucoxidase alfa/ Miglustat

[zur Behandlung von Morbus Pompe]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (z.B. Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Ergotherapie)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cipaglucosidase alfa / Miglustat	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „in Kombination mit Miglustat, für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) in Kombination mit Cipaglucosidase alfa, für die Langzeit-behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel)“
Alglucosidase alfa A16AB07 Myozyme®	Myozyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) indiziert. Myozyme ist für erwachsene und pädiatrische Patienten jeden Alters indiziert. (Stand FI: Oktober 2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen (Stand: Januar 2022)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-392 (Cipagluco­sidase Alfa (ATB200) / Miglustat (AT2221))

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 1. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ERT	Enzyme replacement therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LOPD	Late-onset Pompe Disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit Morbus Pompe

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Morbus Pompe* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 71 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zwei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Dornelles AD et al., 2021 [1].

A systematic review and meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset pompe disease

Fragestellung

The present systematic review with meta-analysis was designed to evaluate the effects of alglucosidase alfa ERT in LOPD.

Methodik

Population:

- LOPD

Intervention:

- ERT with alglucosidase alfa

Komparator:

- Not defined

Endpunkte:

- Quality of life,
- functional capacity (6-min walking test (6MWT), forced vital capacity (FVC), and Walton and Gardner-Medwin Scale (WGMS score),
- survival,
- time on ventilation (TOV) in hours/day,
- muscle strength,
- sleep quality,
- swallowing, and
- safety.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed), Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched for studies published before 30 May 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias tool (RoB) 2.0 für RCTs and Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions tool (ROBINS-I) for non-randomized studies of interventions
- Certainty of evidence of outcomes was evaluated according to GRADE criteria

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ultimately, 22 studies were identified for LOPD, including one RCT.



Charakteristika der Population:

Author	Patients (n/Male)	Design	Age at Onset of ERT— μ (sd) (Range)	Follow-Up Duration	Control	Patients on Ventilation (n)
Angelini et al. (2009) [37]	11/3	Cohort	31.1 (8)	* N/A	-	1/11
Angelini et al. (2012) [31]	68/33	Cohort	43 (15.4) (7 to 72)	36 months	-	27/68
Bembi et al. (2010) [42]	24/14	NRSI	Young: 12 (3.3) Adults: 47.6 (10.7)	36 months	-	9/24
de Vries et al. (2012) [33]	49/21	Cohort	52.1 (median) (26.2 to 76.3)	23 months	-	13/49
de Vries et al. (2017) [45]	73/37	NRSI	52 (26 to 74)	36 months	-	22/73
Forsha et al. (2011) [44]	87/44	Post-hoc analysis of RCT	44 (39 to 52)	19.5 months	Placebo	N/A
Furusawa et al. (2011) [32]	5/2	Case series	47 (13.6) (32 to 66)	24 months	-	5/5
Gungor et al. (2016) [47]	174/81	Cohort	50 (median) (24 to 76)	*120 months	-	84/174
Kuperus et al. (2017) [39]	88/45	Cohort	52 (median) (24 to 76)	73.2 months (median)	-	21/88
Montagnese et al. (2015) [27]	14/N/A	Cohort	53.2 (11.1) (36 to 72)	31 months (mean)	-	N/A
Orlikowski et al. (2011) [43]	5/2	NRSI	47.8 (14.4) (28 to 62)	12 months	-	5/5
Papadimas et al. (2011) [46]	5/1	Cohort	46.8 (14.4) (40 to 73)	12 months	-	N/A
Ravaglia et al. (2010) [35]	11/6	NRSI	54.2 (11.2)	at least 24 months	-	N/A
Ravaglia et al. (2012) [41]	16/7	NRSI	54.5 (15.1)	at least 24 months	-	N/A
Regnery et al. (2012) [30]	38/18	NRSI	53.1 (27 to 73)	36 months	-	13/38
Strothotte et al. (2010) [13]	44/24	NRSI	48.9 (12.9) (21 to 69)	12 months	-	16/44
van Capelle et al. (2010) [34]	5/3	Phase II open study, followed by an extension period	11.1 (3.7) (5.9 to 15.2)	36 months	-	1/5
van der Ploeg et al. (2010) [36]	90/45	RCT (LOTS)	45.3 (12.4) (15.9 to 70)	19.5 months	Placebo	ERT = 20/60 Placebo = 11/30
van der Ploeg et al. (2012) [29]	60/34	Open study (LOTS extension)	45.3 (12.4) (15.9 to 79)	26 months	-	20/60
van der Ploeg et al. (2016) [28]	16/7	NRSI	51.6 (13.7) (24.5 to 70.7)	6 months	-	0/16
Vianello et al. (2013) [40]	Group A: 8/5 Group B: 6/1	Cohort with historical control	Group A: 51.5 (12.2) (29 to 65) Group B: 43.8 (15.8) (18 to 59)	Group A = 35.8 months (mean)	Group B (Historical control without ERT) = 52.6 months (mean)	Group A=8/8 Group B=6/6
Witkowski et al. (2018) [38]	5/2	Case series	35.8 (26 to 41)	72 months	-	N/A
TOTAL	896/388	-	42.8 (7 to 72.3)	32.5 months	-	265

NRSI = non-randomized study of interventions. N/A = not available. LOTS = late-onset treatment study. All studies used alglucosidase alfa IV 20 mg/kg/biweekly, except those marked with *, in which dosage was not specified.

Qualität der Studien:

- The RCT included had some concerning issues, such as an imbalance in age at baseline and possible conflict of interest of the investigators. Most included articles showed a moderate to severe risk of bias, independently of the study design; only one showed a critical risk of bias.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Angelini (2009)	+	+	+	+	+	-	+	-
Angelini (2012)	X	X	-	+	-	-	+	X
Bembi (2010)	-	+	+	+	+	-	+	-
de Vries (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
de Vries (2016)	-	+	+	+	+	-	+	-
Furusawa (2011)	X	+	+	+	+	-	+	X
Gungor (2016)	X	+	+	+	+	-	+	X
Kuperus (2017)	X	+	+	+	+	X	X	X
Montagnese (2015)	X	+	+	+	+	-	+	X
Orlikowski (2011)	X	+	+	+	+	-	+	X
Papadimas (2011)	!	+	+	+	+	-	-	!
Ravaglia (2010)	-	+	+	+	+	-	+	-
Ravaglia (2012)	X	X	+	+	+	-	+	X
Regnery (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
Strothotte (2010)	X	+	+	+	+	-	+	X
Van Capelle (2010)	X	+	+	+	+	-	+	X
Van der Ploeg (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
Van der Ploeg (2016)	-	+	+	+	+	-	+	-
Vianelo (2013)	-	+	+	+	+	-	+	-
Witkowski (2018)	X	+	+	+	+	-	+	X

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgment:
! Critical
X Serious
- Moderate
+ Low

Figure 8. Risk of bias of included studies evaluated through the ROBINS-I tool.

Studienergebnisse:

Forced Vital Capacity

Based on data from 15 studies (participants = 348; mean follow-up = 36.8 mo), there was no evidence of improvement in FVC during the performance of spirometry in the sitting, supine, or orthostatic positions (within-group mean change: 0.41% (95% CI: -0.3 to 1.12%) (very low certainty of evidence).

Six-Minute Walking Test

Performance on the 6MWT was evaluated in 14 studies before and after ERT (participants = 348; mean follow-up = 36.8 mo). There was evidence of clinically significant improvement after treatment (within-group mean change: 35.7 m (95% CI: 7.78 to 63.75) (very low certainty of evidence).

Walton and Gardner-Medwin Scale (WGMS)

Six studies evaluated WGMS scores. The data suggest that ERT had no effect on the WGMS score in any of the included studies (very low certainty of evidence).

Upper-Limb Strength

Nine studies evaluated strength in the upper limbs, but did so very heterogeneously. Thereby, muscle strength was evaluated through a meta-analysis in relation to two variables: handheld dynamometry and the Quick Motor Function Test. Handheld dynamometry was evaluated in 2 of 9 studies, without significant differences (mean change 244.05 (95% CI -151.18, 639.27)) (very low certainty of evidence); the Quick Motor Function Test was evaluated in 3 of 9 studies, without a significant difference (mean change 7.85 (95% CI -2.48, 18.18)) (very low certainty of evidence).

Quality of Life

Six studies evaluated this outcome; there were no differences in overall QOL (mean change 7.05 (95% CI -7.30, 21.41)) or in the mental component of the SF-36 (mean change 5.37 (95% CI -4.04, 14.78)), with considerable heterogeneity. However, there was a difference in the physical component (mean change 1.96 (95% CI 0.33, 3.59)), with substantial heterogeneity (very low certainty of evidence).

Time on ventilation

Six studies evaluated this outcome in LOPD; there was weak evidence indicating that ERT, on average, is associated with a positive effect on TOV, despite substantial heterogeneity between studies (mean change -2.64 h (95% CI -5.28, 0.00)) (low certainty of evidence).

Adverse events

Several studies have assessed the safety profile of ERT concerning the presence of adverse events (AEs) and infusion-associated reactions (IARs). The reported AEs are tachycardia, desaturation, malaise, chills, facial erythema, erythema at the enzyme infusion site, urticarial reactions, hyperhidrosis, chest discomfort, vomiting, systemic arterial hypertension, flu-like symptoms, pruritus, bronchospasm, and hyperthermia (very low certainty of evidence).

In the LOTS RCT, the ERT group and the placebo group had similar frequencies of severe AEs, treatment-related events, and infusion reactions. The treatment group had a higher frequency of mild to moderate AEs, which did not prevent the continuation of treatment. Urticariiform reactions, hyperhidrosis, chest discomfort, flushing, vomiting, and increased blood pressure occurred in up to 8 % of patients treated with alglucosidase alfa, and were not reported in the placebo group. These findings were corroborated by an extension study with the same population (LOTS Extension). In addition, Forsha et al., using data obtained in the LOTS study, evaluated only the safety of ERT regarding cardiovascular events that occurred after the initiation of alglucosidase alfa, and found no significant difference between the treatment and placebo groups in change in ejection fraction ($p = 0.8$), PR interval ($p = 0.71$), ventricular mass ($p = 0.71$), or QRS duration ($p = 0.67$).

Mortality

Data on mortality were described in nine studies; however, only five described the occurrence of the event. The incidence rate of death (events per person-year) across all included studies was 4.4 events per 1000 person-years (95% CI 1.5 to 12.8).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, alglucosidase alfa effectively increases the distance achieved in 6MWT, improves the physical component of QOL, and may decrease TOV in treated patients.

Stabilization of functional capacity, measured through FVC, was not confirmed. The treatment is safe in the studied population, with generally mild adverse events. Further studies could evaluate the impact of the duration of follow-up in the included studies, taking into consideration that the efficacy of ERT may present some secondary decline after 3 to 5 years of treatment. Moreover, the age at ERT initiation is an important aspect that should be addressed in future reviews.

3.3 Leitlinien

Van der Ploeg AT et al., 2017 [2].

European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience

Zielsetzung/Fragestellung

Pompe disease is a rare inheritable muscle disorder for which enzyme replacement therapy (ERT) has been available since 2006. Uniform criteria for starting and stopping ERT in adult patients were developed and reported here.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unter Berücksichtigung von Betroffenen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz beschrieben; keine systematische Bewertung der Evidenz ersichtlich;
- Konsensusprozesse beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft nicht zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline (Ovid), Web-of-Science, PubMed, Cochrane Central and Google Scholar were searched to identify relevant studies published up to 28 April 2016

LoE / GoR

- Nicht angegeben

Empfehlungen

Based on the available evidence, clinical experience and discussion, consensus was reached regarding when to start and stop treatment. Treatment should be started in patients who meet all of the following criteria:

1) The patient should have a confirmed diagnosis of Pompe disease, as established by enzyme activity testing in leukocytes, fibroblasts or skeletal muscle and/or demonstration of pathogenic mutations in both alleles of the GAA gene.

Note. A positive dried-blood-spot screening test should always be followed by one of these tests for confirmation of the diagnosis.

2) The patient should be symptomatic, i.e. should have skeletal muscle weakness or respiratory muscle involvement as observed using clinical assessments (see [25]).

3) The patient should commit to regular treatment (every other week) and regular monitoring (at least once per year) to evaluate his/her response to treatment.

4) The clinician should commit to regular treatment and monitoring.

- 5) The patient should have residual skeletal and respiratory muscle function, which is considered functionally relevant and clinically important for the patient to maintain or improve.
- 6) The patient should not have another life-threatening illness that is in an advanced stage, where treatment to sustain life is inappropriate.

Stopping treatment should be considered for any one of the following reasons:

- 1) The patient suffers from severe infusion-associated reactions that cannot be managed properly.
- 2) High antibody titers are detected that significantly counteract the effect of ERT.
- 3) The patient wishes to stop ERT.
- 4) The patient does not comply with regular infusions or yearly clinical assessments.
- 5) The patient has another life-threatening illness that is in an advanced stage, where treatment to sustain life is inappropriate.
- 6) There is no indication that skeletal muscle function and/or respiratory function have stabilized or improved in the first 2 years after start of treatment, as assessed using clinical assessments (see [25]).

N.B. If after stopping treatment the disease deteriorates faster than during treatment, restarting ERT can be considered. Continuation of ERT can be considered during pregnancy and lactation.

Pre-symptomatic patients

All published studies assessing the effects of ERT focused on patients with a confirmed diagnosis who were symptomatic, i.e. had a minimum level of skeletal and/or respiratory involvement. One study included one pre-symptomatic patient, but individual data were not presented [35]. Follow-up of seven presymptomatic patients in France showed that Pompe disease can remain clinically silent for years [36,37].

Hence, there is currently insufficient evidence to support starting ERT in pre-symptomatic patients. We recommend that these patients are monitored every 6 months in the first year and once per year thereafter in an attempt to identify disease progression early and to start ERT in a timely fashion. Treatment should not be started in the absence of both skeletal muscle weakness (assessed by muscle strength tests or impairments in daily living) and respiratory involvement (FVC < 80%). This recommendation to monitor pre-symptomatic patients includes patients who experience fatigue or myalgia, have elevated creatine kinase levels or show minimal pathological findings on magnetic resonance imaging or muscle biopsy in the absence of skeletal muscle weakness and/or respiratory involvement. Further studies are needed to determine whether starting treatment based on these non-specific signs and symptoms is beneficial.

Monitoring should consist of at least a minimal set of clinical assessments, including manual muscle testing using the Medical Research Council grading scale, 6-MWT, timed tests (10-m walk, climb four steps, stand up from supine and stand from chair), FVC in a sitting and supine position, maximal inspiratory/expiratory pressure and ventilation use. More information on the selection of these assessments is presented in a workshop report [25].

Severely affected patients

Although some studies suggest that ERT is more beneficial if started early in the course of disease [8,10,13,15], there were also a number of studies assessing the effects of ERT specifically in more severely affected patients. Eleven studies (36 patients) focused on patients who were invasively ventilated, required ventilation during part of the day or had an FVC in a supine position below 30%, and/or were fully wheelchair dependent or able to walk <40 m [28,30,38–46]. These studies indicate that respiratory function and muscle strength can also improve/stabilize in these patients. One patient who was described as being in a terminal stage of the disease when starting treatment died, as did one patient who was ventilated and confined to bed, had a history of frequent pneumothorax, and was severely emaciated [40,43].

Also for patients who are wheelchair bound and/or ventilator dependent, it remains very important to retain their present level of independence and ability to perform activities of daily life. Given that there is some evidence that more severely affected patients also benefit from ERT, it was agreed that ERT can be

started in these patients. However, the consensus was that, in principle, ERT should not be started in patients who have another significant life-threatening illness in an advanced stage or who have virtually no remaining skeletal or respiratory muscle function.

Initial treatment period needed to evaluate effects of enzyme replacement therapy

The group recommended the use of an initial treatment period of 2 years, after which the effect of treatment will be evaluated. Based on the studies reviewed, an effect of ERT should be observed within this period. To allow such evaluation to take place, start criteria should include the commitment of the patient and physician to regular monitoring. The patient should be evaluated using at least the minimal set of clinical assessments mentioned above [25].

An improvement or stabilization in motor and/or respiratory function (assessed using the minimal set of assessments described above) suggests that the treatment is having an effect and should be continued. Usually the patient is only followed from the start of treatment. If assessments are also available for the period prior to starting treatment, then a slowing of a patient's disease progression can also be interpreted as an improvement and suggestive of a positive treatment effect.

If the patient shows a substantial deterioration in both motor and respiratory functions, stopping treatment should be discussed. If the patient has only been monitored from start of treatment, there is no proper way to distinguish whether this observed deterioration means that ERT is not effective or whether ERT effectively reduces the speed of deterioration. Therefore, it was agreed that restarting treatment could be considered if disease progression appears to be enhanced after ERT has been stopped.

Effect of antibodies

Antibody formation against ERT may counteract the effect of treatment in adult patients, as it has been shown to do in infants with Pompe disease [47,48]. Two studies in children and adults with Pompe disease show that only a small proportion of these patients develop high antibody titers against ERT [49,50]. In some of these cases, the effect of ERT was counteracted, but in several this was not the case. In the rare cases where high antibody titers do interfere with the effect of ERT in adult patients, stopping treatment should be considered.

No evidence to stop enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation

Four case reports have been published on patients who used ERT during pregnancy and/or lactation, including a total of four individual patients [51–54]. One patient had a spontaneous miscarriage at week 14, without further information on the cause. The remaining three patients showed deterioration in mobility and respiratory function during the pregnancy, which was shown to improve or resolve in the two patients who were followed for 6–12 months after delivery. Three babies were delivered by Caesarean section, without complications. Two were followed for 6–12 months after delivery and developed normally. Alglucosidase alfa levels were shown to be elevated in breast milk until 24 h after infusion [52]. Although there is currently no evidence that ERT affects the unborn fetus, the decision to continue or discontinue ERT should be left to the discretion of the treating physician and patient. For safety we recommend that breastfeeding is avoided in the first 24 h after infusion.

Referenzen

8. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012; 259: 952–958.
10. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 73.
13. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91–97.
15. Van Der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New Engl J Med* 2010; 362: 1396–1406.
25. Schoser B, Laforet P, Kruijshaar ME, et al. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 674–678.
28. Vianello A, Semplicini C, Paladini L, et al. Enzyme replacement therapy improves respiratory outcomes in patients with late-onset type II glycogenosis and high ventilator dependency. *Lung* 2013; 191: 537–544.
30. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2011; 21: 477–482.
36. Echaniz-Laguna A, Carlier RY, Laloui K, et al. Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve* 2015; 51: 884–889.
37. Laloui K, Wary C, Carlier RY, Hogrel JY, Caillaud C, Laforet P. Making diagnosis of Pompe disease at a presymptomatic stage: to treat or not to treat? *Neurology* 2011; 77: 594–595.

38. Case LE, Koeberl DD, Young SP, et al. Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 233–235.
39. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: A 2-year follow-up study. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 301–310.
40. Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, et al. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 14–19.
41. Korpela MP, Paetau A, L ofberg MI, Timonen MH, Lamminen AE, Kiuru-Enari SMK. A novel mutation of the GAA gene in a finnish late-onset Pompe disease patient: Clinical phenotype and follow-up with enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2009; 40: 143–148.
42. Ravaglia S, Danesino C, Pichiecchio A, et al. Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II. *Adv Ther* 2008; 25: 820–829.
43. Rossi M, Parenti G, Della Casa R, et al. Long-term enzyme replacement therapy for pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol*, 2007; 22: 565–573.
44. Sayeed N, Sharma P, Abdelhalim M, Mukherjee R. Effect of enzyme replacement therapy (ERT) added to Home Mechanical Ventilation (HMV) in Adult Pompe disease. *Respirol Case Rep* 2015; 3: 159–161.
45. Sugai F, Kokunai Y, Yamamoto Y, et al. Use of the muscle volume analyzer to evaluate enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010; 257: 461–463.
46. van Capelle CI, Winkel LPF, Hagemans MLC, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2008; 18: 447–452.
47. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 26–33.
48. van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 305–314.
49. de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2017; 19: 90–97.
50. Patel TT, Banugaria SG, Case LE, Wenninger S, Schoser B, Kishnani PS. The impact of antibodies in lateonset Pompe disease: A case series and literature review. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 301–309.
51. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, et al. Pompe disease: Literature review and case series. *Neurol Clin* 2014; 32: 751–776.
52. de Vries JM, Brugma JDC,  ozkan L, et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 552–555.
53. Dons-Sinke IJ, Dirckx M, Scoones GP. Anaesthetic management of two patients with pompe disease for caesarean section. *Case Rep Anesthesiol* 2014; 2014: 650310.
54. Zagnoli F, Leblanc A, Blanchard C. Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscular Disord* 2013; 23: 180–181.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 22.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^"Glycogen Storage Disease"]
2	[mh ^"Lysosomal Storage Diseases"]
3	[mh ^"Lysosomal Storage Diseases, Nervous System"]
4	[mh "Glycogen Storage Disease Type II"]
5	(Glycogen AND storage AND (disease* OR disorder*)):ti,ab,kw
6	((Maltase OR Glucosidase*) AND Deficienc*):ti,ab,kw
7	Glycogenosis:ti,ab,kw
8	(Pomp* NEXT diseas*):ti,ab,kw
9	((GAA NEXT Deficiency*) OR "GSD II" OR GSDII OR "GSD 2" OR GSD2):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Lysosomal Storage Diseases [mh:noexp]
2	Lysosomal Storage Diseases, Nervous System [mh:noexp]
3	Glycogen Storage Disease [mh:noexp]
4	"Glycogen Storage Disease Type II" [mh]
5	Glycogen[tiab] AND storage[tiab] AND (disease*[tiab] OR disorder[tiab])
6	((Maltase[tiab] OR Glucosidase*[tiab]) AND Deficienc*[tiab])
7	Glycogenosis[tiab]
8	GAA Deficienc* [tiab] OR "GSD II"[tiab] OR GSDII[tiab] OR "GSD 2" [tiab] OR GSD2[tiab]
9	Pompe diseas*[tiab] OR Pompes Diseas*[tiab] OR Pompe's Diseas*[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella

#	Suchfrage
	review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
12	(#11) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Lysosomal Storage Diseases[mh:noexp]
2	Lysosomal Storage Diseases, Nervous System[mh:noexp]
3	Glycogen Storage Disease [mh:noexp]
4	"Glycogen Storage Disease Type II" [mh]
5	Glycogen[tiab] AND storage[tiab] AND (disease*[tiab] OR disorder[tiab])

#	Suchfrage
6	((Maltase[tiab] OR Glucosidase*[tiab]) AND Deficienc*[tiab])
7	Glycogenosis[tiab]
8	GAA Deficienc* [tiab] OR "GSD II" [tiab] OR GSDII[tiab] OR "GSD 2" [tiab] OR GSD2[tiab]
9	Pompe diseas*[tiab] OR Pompes Diseas*[tiab] OR Pompe's Diseas*[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC, Jr., et al.** A systematic review and meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset pompe disease. *J Clin Med* 2021;10(21).
 2. **Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al.** European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017;24(6):768-e731.
-

- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-392

Kontaktdaten

Name alle beteiligten Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

Stand: 06.12.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel)

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der M. Pompe ist eine metabolische Systemerkrankung bedingt durch einen genetisch bedingten Enzymdefekt mit im Vordergrund stehender Beteiligung der Muskulatur. In Abhängigkeit der Restaktivität des GAA-Enzymes werden Patienten mit infantilem Beginn (IOPD) und späterem Symptombeginn (LOPD) unterschieden. Bei ersterem kommt es zusätzlich zur progredienten Schädigung der Skelettmuskulatur, zu einer Kardiomyopathie mit unbehandelt entsprechend frühem Tod im Kindesalter. Das Manifestationsalter von LOPD-Patienten ist hochvariabel und liegt zwischen Kindes- und späterem Erwachsenenalter. Eine Besonderheit der Pompe-Erkrankung ist die im Vergleich zu anderen metabolischen Myopathien im Vordergrund stehende Schwäche der Zwerchfellmuskulatur, deren Schweregrad bis zur Beatmungspflichtigkeit reicht und prognosebestimmend ist. Diese Stellungnahme bezieht sich auf erwachsene LOPD-Patienten. In Abhängigkeit des Manifestationsalters erfolgt die Diagnosestellung eines LOPD häufig zeitverzögert. Gerade bei einer dominanten Zwerchfellschwäche können die Symptome einer nächtlichen Hypoventilation oft unspezifisch sein. Die Diagnosestellung erfolgt bei entsprechender Symptomkonstellation i.d.R. über eine Bestimmung der Enzymaktivität im Blut mit nachfolgender Bestätigung über eine molekulargenetische Diagnostik [1] [2]. Seit 2006 ist Alglucosidase Alfa (Myozyme®) zur Behandlung des M. Pompe (IOPD und LOPD) zugelassen. Es handelt sich dabei um eine Enzymersatztherapie (Abkürzung aus engl. Enzyme Replacement Therapy ERT), die im 14-tägigen Intervall intravenös verabreicht werden muss. Da die Substitution zu keiner dauerhaften Korrektur Enzymdefektes führt, muss die Therapie theoretisch lebenslang appliziert werden. Die Zulassung erfolgte auf Basis von randomisierten Studien bei IOPD (verglichen mit historischen Kontrollen [3, 4]) und positiven Berichten bei wenigen Patienten mit LOPD. Eine 2010 publizierte Studie (verglichen mit Placebo) konnte für gehfähige LOPD-Patienten eine Zunahme der Gehstrecke sowie der forcierten Vitalkapazität nach 78 Wochen unter ERT zeigen [5], der in der Extensionsstudie auch über 104 Wochen nachweisbar war [6]. Über weitere Beobachtungsstudien konnte der therapeutische Effekt auf die Lungenfunktion auch bei nicht-gehfähigen Patienten [7] und auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit LOPD gezeigt werden [8], sodass sich die ERT mit zunehmender Erfahrung zum therapeutischen Standard bei allen symptomatischen LOPD Patienten entwickelt hat. Indikationsstellung und Überwachung erfolgen üblicherweise über neuromuskuläre Zentren. In einem europäischen Konsensus der neuromuskulären Zentren wurden von Expertenseite entsprechende Start-/Abbruchkriterien einer ERT erarbeitet. Auf Grund infrastruktureller Bedingungen, einer Infusionsdauer von mehreren Stunden sowie der langfristigen Sicherheit wird eine zunehmende Anzahl an Patienten auch mittels einer Heiminfusionstherapie versorgt. Die Effektivität von Alglucosidase Alfa ist vor allem für die ersten Behandlungsjahre gezeigt, teilweise mit deutlich variablen Ansprechraten, mit einer zunächst anhaltenden Besserung der o.g. Parameter [9]. Die Beobachtung von LOPD-Patienten unter langfristiger ERT zeigen jedoch klar, dass es nicht zu einer dauerhaft anhaltenden motorischen Verbesserung kommt, sondern die Erkrankung im Verlauf oftmals wieder progredient ist [10, 11], sodass sich die Frage eines Therapieabbruchs ergibt, da eine therapeutische Alternative nicht zur Verfügung

Kontaktdaten <i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)</i> Stand: 06.12.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel)
steht, denn eine andere medikamentöse Therapie ist bisher nicht zugelassen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Steigerung der Effektivität oder anderer pharmakologischer Wirkansätze. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? In 2017 wurden in einem europäischen Konsensuspapier auf Basis der damaligen Evidenz und klinischen Erfahrungen mit der ERT mit Alglucosidase Alfa Kriterien für den Beginn und Beendigung der Therapie definiert [12]. Diese sehen u.a. vor, dass eine genetisch bestätigte LOPD vorliegen soll. Der Patient sollte symptomatisch sein, d. h. er sollte eine Skelettmuskelschwäche oder eine Beteiligung der Atemmuskulatur aufweisen, die anhand klinischer Beurteilungen festgestellt werden kann. Der Patient muss sich regelmäßig zur Behandlung (Alglucosidase Alfa-Infusion jede zweite Woche) und regelmäßigen Kontrollen (mindestens einmal pro Jahr) begeben, um das Ansprechen und die Verträglichkeit der ERT zu kontrollieren. Bei dem Patienten eine Restfunktion der Skelett- und Atemmuskulatur vorliegt, die als funktionell relevant und klinisch wichtig für den für den Patienten zu erhalten oder zu verbessern gilt. Als Abbruchkriterien einer ERT wurden u.a. folgende Gründe definiert: 1) Schweren infusions-assoziierten Reaktionen, die nicht angemessen behandelt werden können. 2) Hohe Antikörpertiter gegen Alglucosidase Alfa die zur Wirksamkeitsverminderung von Alglucosidase Alfa führen können. 3) Incompliance bzgl., des Therapiemanagements. 4) Fehlender Hinweis auf eine Verbesserung/Stabilisierung der Skelettmuskelfunktion und/oder die Atemfunktion in den ersten 2 Jahren nach Beginn der Behandlung anhand klinischer Beurteilungen, ggf. ergänzt durch technische Diagnostik. Ein Therapieabbruch sollte in Anbetracht der aktuell fehlenden medikamentösen Behandlungsalternative dabei stets kritisch abgewogen werden, insbesondere ist auch eine Verlangsamung der Progressionsrate als medikamentöser Effekt therapeutisch relevant. Diese Start/Stop-Kriterien fundieren im Wesentlichen auf einer klinischen Einschätzung. Für den Beginn oder Abbruch einer Therapie auf Basis von Messwerten, z.B. anhand klinischer Scores oder Atemfunktionsparametern gibt es keine Evidenz, diese Parameter sind aber sehr wohl geeignet, die klinische Einschätzung zu ergänzen, subklinische Verschlechterungen zu erfassen oder ein nicht eindeutiges Ansprechen/Verschlechterung ggf. näher zu objektivieren. Neben der medikamentösen Therapie, sind supportive Maßnahmen wie Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung wichtige Therapiesäulen. Beim M. Pompe spielt insbesondere das Atmungsmanagement eine entscheidende Rolle mit regelmäßiger Überprüfung der Atemfunktion (z.B. polysomnographisch), ggf. Einleitung einer nicht-invasiven Beatmung [1].

LITERATUR

1. Schuller, A., et al., [Diagnosis and therapy of late onset Pompe disease]. Nervenarzt, 2013. **84**(12): p. 1467-72.

2. Pompe Disease Diagnostic Working, G., et al., *Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting*. Mol Genet Metab, 2008. **93**(3): p. 275-81.
3. Kishnani, P.S., et al., *Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease*. Neurology, 2007. **68**(2): p. 99-109.
4. Nicolino, M., et al., *Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease*. Genet Med, 2009. **11**(3): p. 210-9.
5. van der Ploeg, A.T., et al., *A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease*. N Engl J Med, 2010. **362**(15): p. 1396-406.
6. van der Ploeg, A.T., et al., *Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa*. Mol Genet Metab, 2012. **107**(3): p. 456-61.
7. Orlikowski, D., et al., *Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease*. Neuromuscul Disord, 2011. **21**(7): p. 477-82.
8. Schoser, B., et al., *Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol, 2017. **264**(4): p. 621-630.
9. Regnery, C., et al., *36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy*. J Inherit Metab Dis, 2012. **35**(5): p. 837-45.
10. Kuperus, E., et al., *Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study*. Neurology, 2017. **89**(23): p. 2365-2373.
11. Gutschmidt, K., et al., *STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa*. J Neurol, 2021. **268**(7): p. 2482-2492.
12. van der Ploeg, A.T., et al., *European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience*. Eur J Neurol, 2017. **24**(6): p. 768-e31.