

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cipaglucosidase alfa (POMBILITI<sup>®</sup>)*

Amicus Therapeutics GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Woche 52 der PROPEL-Studie .....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für weitere Therapieoptionen – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Ciplaglusidase alfa-behandelten Patienten .....	36

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWD	6-Minute Walk Distance (6-Minuten Gehstrecke)
6MWT	6-Minute Walk Test
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie)
FVC	Forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)
GAA	Acid $\alpha$ -glucosidase (saure $\alpha$ -Glucosidase)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSGC	Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl)
IAR	Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
LOPD	Late Onset Pompe Disease (spät einsetzender Morbus Pompe)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMT	Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest)
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten in der Analyse
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PZN	Pharmazentralnummer
QMT	Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest)
rhGAA	Rekombinante humane GAA
R-PAct	Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGIC	Subject's Global Impression of Change
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TUG	Timed Up and Go
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

## 1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amicus Therapeutics GmbH
<b>Anschrift:</b>	Willy-Brandt-Platz 3 81829 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amicus Therapeutics Europe Limited
<b>Anschrift:</b>	Amicus Therapeutics Europe Limited Block 1, Blanchardstown Corporate Park Ballycoolin Road Blanchardstown, Dublin D15 AKK1 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Cipaglusidase alfa (in Kombination mit Miglustat)
<b>Handelsname:</b>	POMBILITI® (in Kombination mit OPFOLDA®)
<b>ATC-Code:</b>	A16AB23

<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	43507
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18106549 18106555 18106561
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E74.0
<b>Alpha-ID</b>	I118631 Alpha-1,4-Glukosidase-Mangel I14076 79201 Glykogenose I118312 Glykogenose durch Saure-Maltase-Mangel I118249 Glykogenose Typ 2 I14077 Glykogenspeicherkrankheit I118407 Glykogenspeicherkrankheit durch Saure-Maltase-Mangel I82008 Glykogenspeichersyndrom I118793 GSD [Glykogenspeicherkrankheit] I14072 Morbus Pompe I75722 Pompe-Krankheit I81972 Pompe-Syndrom I77659 Myopathie bei Glykogenspeicherkrankheit I14075 Glykogeninfiltration des Herzens I95342 Glykogeninfiltration der Leber I97060 Pyelonephritis bei Glykogenspeicherkrankheit I84352 Tubulointerstitielle Nierenkrankheit bei Glykogenspeicherkrankheit I93395 Tubulointerstitielle Störung bei Glykogenspeicherkrankheit

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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 $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).	20.03.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD)	Alglucosidase alfa
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Cipaglucosidase alfa unter dem Handelsnamen POMBILITI<sup>®</sup> ist eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.01.2022 stattgefunden (Vorgangsnummer 2021-B-392). Für das Anwendungsgebiet bestimmte der G-BA Alglucosidase alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT wird gefolgt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie PROPEL bestimmt, in welcher Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo als Vergleichsarm dient.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der PROPEL-Studie herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische Studie zur Co-Administration von Cipaglucosidase alfa mit Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo. Es wird die Intention To Treat (ITT) Population bzw. die Sicherheitspopulation für den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen dargestellt. Ergänzend wird die für den deutschen Versorgungskontext relevante Subpopulation der mit Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) vorbehandelten Patienten dargestellt.

Tabelle 1-7 beschreibt die patientenrelevanten Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) der untersuchten Populationen der Morbus Pompe-Patienten zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Woche 52 der PROPEL-Studie

PROPEL-Studie Dimension Endpunkt	ITT-Population: Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (N = 85) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 38) <sup>1</sup> , n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	ERT-vorbehandelt: Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (N = 65) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 30), n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	ITT-Population: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	ERT-vorbehandelt: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>				
In der PROPEL-Studie traten keine Todesfälle auf.				
<b>Morbidität</b>				
<b>6MWD - 6-Minute Walk Distance (6-Minuten Gehstrecke)<sup>1</sup></b>				
Veränderung der 6MWD	81 (95) vs. 37 (97) MW (SD): 20,56 (42,266) vs. 17,40 (69,695) Hedges` g: 0,06 [-0,329; 0,449]	61 (94) vs. 29 (97) MW (SD): 16,34 (39,462) vs. 0,70 (39,841) Hedges` g 0,39 [-0,054; 0,838]	nicht belegbar	
Veränderung der 6MWD (Sensitivitätsanalyse) <sup>2</sup>	81 (95) vs. 36 (97) MW (SD): 20,56 (42,266) vs. 8,02 (40,564) Hedges` g: 0,30 [-0,096; 0,693]	-	nicht belegbar	-
Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %	33 (39) vs. 9 (24) RR: 1,64 [0,899; 2,991] p = 0,1070	23 (35) vs. 4 (13) RR: 2,78 [1,005; 7,674] p = <b>0,0488</b>	nicht belegbar	<b>gering</b>
Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 % (Sensitivitätsanalyse) <sup>2</sup>	33 (39) vs. 8 (22) RR: 1,74 [0,913; 3,308] p = 0,0923	-	nicht belegbar	-
Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %	37 (44) vs. 9 (24) RR: 1,82 [0,999; 3,330] p = 0,0505	26 (40) vs. 4 (13) RR: 3,11 [1,129; 8,576] p = <b>0,0282</b>	nicht belegbar	<b>beträchtlich</b>
Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 % (Sensitivitätsanalyse) <sup>2</sup>	37 (44) vs. 8 (22) RR: 1,94 [1,020; 3,694] p = <b>0,0433</b>	-	<b>gering</b>	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PROPEL-Studie Dimension Endpunkt</b>	<b>ITT-Population: Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (N = 85) vs. Alglu­co­sidase alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbe­handelt: Cipaglu­co­sidase alfa/Miglustat (N = 65) vs. Alglu­co­sidase alfa/Placebo (N = 30), n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbe­handelt: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
<b>FVC - Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)<sup>1</sup></b>				
Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts)	84 (99) vs. 38 (100) MW (SD): -0,93 (6,231) vs -3,64 (5,170) Hedges` g: 0,45 [0,067; 0,842]	64 (98) vs. 30 (100) MW (SD): 0,05 (5,843) vs -4,02 (5,009) Hedges` g: 0,72 [ <b>0,276; 1,168</b> ]	nicht belegbar	<b>gering</b>
Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) (Sensitivitätsanalyse) <sup>2</sup>	84 (99) vs. 37 (100) MW (SD): -0,93 (6,231) vs. -3,95 (4,892) Hedges` g: 0,51 [0,119; 0,903]	-	nicht belegbar	-
Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %	22 (26) vs. 1 (3) RR: 9,99 [1,487; 67,172] <b>p = 0,0179</b>	18 (28) vs. 0 (0) RR: 7,06 [1,384; 36,041] <b>p = 0,0187</b>	<b>erheblich</b>	
Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 % (Sensitivitätsanalyse) <sup>2</sup>	22 (26) vs. 0 (0) RR: 4,89 [1,406; 17,013] <b>p = 0,0126</b>	-	<b>erheblich</b>	-
Verschlechterung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %	32 (38) vs. 20 (53) RR: 0,71 [0,462; 1,079] p = 0,1082	19 (29) vs. 16 (53) RR: 0,55 [0,327; 0,920] <b>p = 0,0229</b>	nicht belegbar	<b>gering</b>
Verschlechterung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 % (Sensitivitätsanalyse) <sup>2</sup>	32 (38) vs. 20 (54) RR: 0,68 [0,445; 1,029] p = 0,0679	-	nicht belegbar	-
<b>MMT - Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest)<sup>1</sup></b>				
Veränderung des MMT-Gesamt-Scores	80 (94) vs. 35 (92) MW (SD): 3,07 (6,341) vs. 1,37 (4,326) Hedges` g: 0,29 [-0,108; 0,690]	60 (92) vs. 27 (90) MW (SD): 3,38 (6,837) vs. 1,07 (4,590) Hedges` g: 0,37 [-0,092; 0,824]	nicht belegbar	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PROPEL-Studie Dimension Endpunkt</b>	<b>ITT-Population: Cipaglusosidase alfa/Miglustat (N = 85) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbehandelt: Cipaglusosidase alfa/Miglustat (N = 65) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 30), n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbehandelt: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
<b>QMT - Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest)<sup>1</sup></b>				
Veränderung des QMT– Gesamtwertes (in kg)	81 (95) vs. 37 (97) MW (SD): 6,86 (55,052) vs. 8,66 (30,940) Hedges` g: -0,04 [-0,426; 0,352]	61 (94) vs. 29 (97) MW (SD): 3,98 (58,348) vs. 4,29 (29,392) Hedges` g: -0,01 [-0,448; 0,436]	nicht belegbar	
<b>PROMIS - Patient-Reported Outcomes Measurement Information System<sup>1</sup></b>				
Veränderung des PROMIS-Wertes Körperliche Funktion (20a)	84 (99) vs. 38 (100) MW (SD): 1,94 (7,498) vs. 0,74 (11,193) Hedges` g: 0,14 [-0,248; 0,519]	64 (98) vs. 30 (100) MW (SD): 1,76 (7,179) vs. -0,97 (11,196) Hedges` g: 0,31 [-0,123; 0,749]	nicht belegbar	
Veränderung des PROMIS-Wertes Fatigue (8a)	85 (100) vs. 38 (100) MW (SD): -2,02 (5,763) vs. -1,81 (6,590) Hedges` g: -0,03 [-0,416; 0,349]	65 (100) vs. 30 (100) MW (SD): -1,87 (5,838) vs. -0,27 (5,265) Hedges` g: -0,28 [-0,715; 0,154]	nicht belegbar	
Veränderung des PROMIS-Wertes Dyspnoe (10a)	82 (96) vs. 37 (97) MW (SD): -0,44 (3,952) vs. -1,75 (4,162) Hedges` g: 0,32 [-0,067; 0,714]	62 (95) vs. 29 (97) MW (SD): -0,39 (3,940) vs. -1,53 (4,023) Hedges` g: 0,29 [-0,157; 0,729]	nicht belegbar	
Veränderung des PROMIS-Wertes Obere Extremitäten (7a)	84 (99) vs. 38 (100) MW (SD): 0,85 (5,352) vs. 1,41 (5,075) Hedges` g: -0,11 [-0,489; 0,278]	64 (98) vs. 30 (100) MW (SD): 0,66 (5,342) vs. 0,96 (5,208) Hedges` g: -0,06 [-0,490; 0,377]	nicht belegbar	
<b>GSGC - Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl)<sup>1</sup></b>				
Veränderung des GSGC-Gesamtwertes	72 (85) vs. 31 (82) MW (SD): -0,53 (2,542) vs. 0,68 (1,851) Hedges` g: -0,51 [-0,937; -0,083]	54 (83) vs. 23 (77) MW (SD): -0,53 (2,534) vs. 0,61 (1,828) Hedges` g: -0,48 [-0,972; 0,016]	nicht belegbar	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PROPEL-Studie Dimension Endpunkt</b>	<b>ITT-Population: Cipaglusidase alfa/Miglustat (N = 85) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbehandelt: Cipaglusidase alfa/Miglustat (N = 65) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 30), n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbehandelt: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
<b>TUG - Timed-Up-and-Go</b>				
Veränderung des TUG - Zeit, um den TUG-Test abzuschließen (in Sek)	75 (88) vs. 32 (84) MW (SD): -0,30 (8,463) vs. -0,22 (2,681) Hedges` g: -0,01 [-0,425; 0,403]	57 (88) vs. 24 (80) MW (SD): -0,22 (9,702) vs. 0,05 (2,888) Hedges` g: -0,03 [-0,509; 0,445]	nicht belegbar	
<b>R-Pact - Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)<sup>1</sup></b>				
Veränderung des R-Pact-Gesamtwertes	69 (81) vs. 34 (89) MW (SD): 0,07 (3,281) vs. 0,43 (3,155) Hedges` g: -0,11 [-0,523; 0,299]	51 (78) vs. 26 (87) MW (SD): -0,20 (2,824) vs. 0,05 (3,365) Hedges` g: -0,08 [-0,557; 0,388]	nicht belegbar	
<b>EQ-5D-VAS – European Quality of Life 5 Dimensions</b>				
Veränderung der EQ-5D-VAS	84 (99) vs 37 (97) MW (SD): 0,54 (15,597) vs. 2,77 (18,493) Hedges` g: -0,13 [-0,521; 0,253]	64 (98) vs 29 (97) MW (SD): -0,72 (14,533) vs. -1,81 (17,652) Hedges` g: 0,07 [-0,369; 0,509]	nicht belegbar	
<b>SGIC - Subject's Global Impression of Change<sup>1</sup></b>				
Verschlechterung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden	15 (18) vs. 11 (29) RR: 0,65 [0,330; 1,259] p = 0,1990	11 (17) vs. 11 (37) RR: 0,50 [0,251; 0,984] p = <b>0,0449</b>	nicht belegbar	
Verschlechterung im SGIC - Muskelfunktion	12 (14) vs. 11 (29) RR: 0,50 [0,245; 1,022] p = 0,0574	9 (14) vs. 10 (33) RR: 0,43 [0,197; 0,935] p = <b>0,0334</b>	nicht belegbar	<b>gering</b>
Verschlechterung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen	9 (11) vs. 13 (34) RR: 0,32 [0,150; 0,665] p = <b>0,0024</b>	8 (12) vs. 13 (43) RR: 0,28 [0,133; 0,609] p = <b>0,0012</b>	<b>erheblich</b>	
Keine Veränderung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen	51 (60) vs. 14 (37) RR: 1,64 [1,061; 2,529] p = <b>0,0260</b>	40 (62) vs. 11 (37) RR: 1,70 [1,031; 2,798] p = <b>0,0374</b>	nicht belegbar	
Verschlechterung im SGIC - Energielevel	9 (11) vs. 9 (24) RR: 0,40 [0,180; 0,878] p = <b>0,0226</b>	6 (9) vs. 8 (27) RR: 0,31 [0,122; 0,763] p = <b>0,0112</b>	<b>gering</b>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PROPEL-Studie Dimension Endpunkt</b>	<b>ITT-Population: Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (N = 85) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbe­handelt: Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (N = 65) vs. Alglucosidase alfa/Placebo (N = 30), n (%) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbe­handelt: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
<b>Sicherheit</b>				
Gesamtrate UE	81 (95) vs. 37 (97) RR: 0,98 [0,914; 1,049] p = 0,5466	62 (95) vs. 29 (97) RR: 0,99 [0,909; 1,074] p = 0,7771	nicht belegbar	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (11) vs. 11 (29) RR: 0,35 [0,154; 0,794] p = <b>0,0120</b>	7 (11) vs. 8 (27) RR: 0,38 [0,144; 0,997] p = <b>0,0493</b>	<b>beträchtlich</b>	<b>gering</b>
Gesamtrate SUE	8 (9) vs. 1 (3) RR: 3,58 [0,499; 25,613] p = 0,2048	6 (9) vs. 1 (3) RR: 2,81 [0,393; 20,131] p = 0,3028	nicht belegbar	
Gesamtrate UE mit IAR	21 (25) vs. 10 (26) RR: 0,91 [0,480; 1,723] p = 0,7698	16 (25) vs. 8 (27) RR: 0,89 [0,433; 1,815] p = 0,7419	nicht belegbar	
mild	19 (22) vs. 9 (24) RR: 0,92 [0,465; 1,829] p = 0,8172	14 (22) vs. 7 (23) RR: 0,90 [0,412; 1,970] p = 0,7933		
moderat	8 (9) vs. 2 (5) RR: 1,60 [0,371; 6,882] p = 0,5299	7 (11) vs. 1 (3) RR: 2,84 [0,377; 21,329] p = 0,3110		
schwer	3 (4) vs. 0 (0) RR: 1,11 [0,256; 4,844] p = 0,8859	3 (5) vs. 0 (0) RR: 1,60 [0,250; 10,249] p = 0,6192		
SUE	1 (1) vs. 0 (0) RR: 0,76 [0,159; 3,578] p = 0,7237	1 (2) vs. 0 (0) RR: 0,98 [0,137; 6,965] p = 0,9827		
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	2 (2) vs. 1 (3) RR: 0,86 [0,086; 8,632] p = 0,8984	2 (3) vs. 1 (3) RR: 0,86 [0,086; 8,632] p = 0,8984	nicht belegbar	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PROPEL-Studie</b> <b>Dimension</b> <b>Endpunkt</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Cipagluco­sidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 85) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbe­handelt:</b> <b>Cipagluco­sidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 65) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 30), n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbe­handelt:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<b>Ableitung des Gesamt-Zusatznutzens</b>				
<b>ITT-Population</b>	<b>erheblich</b> Basis der Ableitung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen: erheblich</li> <li>• Verschlechterung im SGIC – Energielevel: gering</li> <li>• SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: beträchtlich</li> </ul> Surrogat (supportiv): Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %: erheblich			
<b>ITT-Population Sensitivitätsanalyse<sup>1</sup></b>	<b>beträchtlich</b> Basis der Ableitung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %: gering</li> </ul> Surrogat (supportiv): Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %: erheblich			
<b>ERT-vorbe­handelt</b>	<b>erheblich</b> Basis der Ableitung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %: gering</li> <li>• Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %: beträchtlich</li> <li>• Verschlechterung im SGIC - Muskelfunktion: gering</li> <li>• Verschlechterung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen: erheblich</li> <li>• SGIC – Energielevel: gering</li> <li>• SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: gering</li> </ul> Surrogat (supportiv): Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts): gering; Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %: erheblich; Verschlechterung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %: gering			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>PROPEL-Studie</b> <b>Dimension</b> <b>Endpunkt</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 85) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbehandelt:</b> <b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 65) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 30), n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbehandelt:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<p><sup>1</sup> Die Darstellung der Analysen in dieser Tabelle beschränkt sich auf Ergebnisse, die in den Auswertungen der PROPEL Studie gemäß den Anforderungen des G-BA einen signifikanten Behandlungsunterschied zeigen. Zusätzlich werden die Gesamtwerte und übergeordneten Scores zu einzelnen Endpunkten aufgeführt. Eine vollständige Darstellung der durchgeführten Analysen befindet sich in Modul 4A Abschnitt 4.3.1.3</p> <p><sup>2</sup> <u>Hinweis zu Sensitivitätsanalysen 6MWD und FVC:</u> Die Sensitivitätsanalysen schließen einen Patienten aus dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm aus. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6MWD war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); 6MWT: 6-Minute Walk Test; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifisches Aktivitätsfragebogen); RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TUG: Timed Up and Go; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte genetische Erkrankung, die durch Mutationen im kodierenden Gen der sauren  $\alpha$ -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 Hepatomegalie, Muskelschwäche, Verdickung des Herzmuskels (hypertrophe Kardiomyopathie) und respiratorischer Insuffizienz.

Mehrere Publikationen haben – in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung von Patienten und behandelnden Ärzten – gezeigt, dass trotz der Verfügbarkeit und Verwendung der zugelassenen ERT die meisten Patienten innerhalb weniger Jahre ein therapeutisches Plateau erreichen. In der Folge kommt es trotz ERT-Therapie zum fortschreitenden Verlust

motorischer Funktion, einschließlich dem Rückgang der Mobilität, der Atemleistung, der Muskelkraft und der Lebensqualität.

Die in die PROPEL-Studie eingeschlossenen Patienten mit ERT-Vorbehandlung wiesen im Vergleich zu den ERT-naiven Patienten ein jüngeres Alter bei Diagnose auf. Im Median waren ERT-vorbehandelte Patienten bei Diagnose 37,6 Jahre alt (Min; Max: 1; 63) und ERT-naive Patienten 45,5 Jahre (Min; Max: 16; 66). Zu Studienbeginn waren 28,4 % der ERT-vorbehandelten Patienten auf die Verwendung von Hilfsmitteln angewiesen, im Vergleich zu 3,6 % der ERT-naiven Patienten. Von Stürzen in der Anamnese berichteten 53,7 % der ERT-vorbehandelten Patienten gegenüber 35,7 % der ERT-naiven Patienten. Des Weiteren zeigte sich ein Unterschied zwischen den ERT-vorbehandelten und ERT-naiven Patienten bezüglich der erreichten 6MWD zu Baseline. In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten betrug die 6MWD zu Baseline im Median 347,5 m (Min; Max: 79,0; 557,5), im Vergleich zu 379,8 m (Min; Max: 154,0; 623,0) bei ERT-naiven Patienten. Während sich keiner der ERT-naiven Patienten zu Baseline in der niedrigsten 6MWD Kategorie mit  $\geq 75$  bis  $< 150$  m befand, betraf diese Bewegungseinschränkung 8,4 % der ERT-vorbehandelten Patienten. ERT-vorbehandelte Patienten zeigten somit insgesamt einen schlechteren Gesundheitszustand zu Baseline und repräsentieren eine schwerer von der Erkrankung betroffene Subpopulation.

Nach Schlussfolgerung der Europäischen Kommission gibt es keinen biologisch plausiblen Grund dafür, dass die Vorteile in der allgemein schwerer erkrankten und schwieriger zu behandelnden ERT-vorbehandelten LOPD-Population nicht auf ERT-naive LOPD-Patienten übertragbar wären. Daher wird bei der Zulassung die Extrapolation des Nutzens von ERT-vorbehandelten zu ERT-naiven LOPD-Patienten als gerechtfertigt angesehen.

Gemäß einer Querschnittsstudie sind in Deutschland über 80 % der erwachsenen Morbus Pompe-Patienten ERT-vorbehandelt und auch für Österreich wird ein vergleichbarer Anteil an ERT-vorbehandelten Patienten berichtet. Somit besteht trotz der Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlung nach wie vor ein erheblicher, ungedeckter Therapiebedarf bei Patienten mit Morbus Pompe, insbesondere bei Patienten mit einer ERT-Vorbehandlung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens einer Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat wird gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA als erheblich eingestuft. Die Zulassungsstudie PROPEL zeigt einen durchweg positiven Effekt von Cipaglucosidase alfa/Miglustat bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform (LOPD). Es zeigen sich dabei insbesondere patientenrelevante Vorteile bezüglich der Bewegungsfähigkeit, Muskelfunktion sowie des Energielevels (gemessen am Subject's Global Impression of Change, SGIC), der Gehstrecke (6MWD) und der Lungenfunktion (FVC) (Tabelle 1-7).

***Erhebliche Linderung der Erkrankungssymptomatik in Bezug auf die Bewegungsfähigkeit und signifikanter Effekt auf die Muskelfunktion sowie das Energielevel***

In der PROPEL-Studie wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand des SGIC-Fragebogens erhoben. Der SGIC ist ein Instrument, das bereits vielfach zur Nutzenbewertung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Arzneimitteln herangezogen wurde. Der G-BA stuft dieses Instrument gemäß einem vorherigen AMNOG-Verfahren „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den Gesundheitszustand des Patienten zu bewerten. Auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 führt der G-BA insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funk­tionalität als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an. Der SGIC fragt unterschiedliche Bereiche des Gesundheitszustandes der Patienten ab, darunter die Bewegungsfähigkeit, Muskelfunktion, Energielevel und das allgemeine körperliche Wohlbefinden. Die Gesamteinschätzung erfolgt dabei für jeden Bereich über eine 7-Punkte-Skala, bei der 1 Punkt einen sehr viel schlechteren und 7 Punkte einen sehr viel besseren Gesundheitszustand implizieren.

In der ITT-Population und der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten verschlechtern sich signifikant weniger Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat in ihrer Bewegungsfähigkeit als unter Alglucosidase alfa/Placebo. Die natürliche Progression der Erkrankung wird demnach signifikant verlangsamt. Während in der ITT-Population eine Verschlechterung der **Bewegungsfähigkeit** bei 11 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm vorlag, betraf dies 34 % der Patienten im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm (RR: 0,32; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,150; 0,665],  $p = 0,0024$ ). In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten lag ebenfalls eine signifikant seltenere spürbare Verschlechterung der Bewegungsfähigkeit, bei lediglich 12 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 43 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm, vor (RR: 0,28; 95 %-KI [0,133; 0,609],  $p = 0,0012$ ). Diese Veränderung in der Bewegungsfähigkeit der Morbus Pompe-Patienten entspricht einer erheblichen Linderung der Erkrankungssymptomatik und einem erheblichen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie unabhängig von der betrachteten Patientenpopulation.

Der bessere Erhalt der Bewegungsfähigkeit zeigte sich auch in einer signifikant geringeren Verschlechterung der **Muskelfunktion** sowie des Energielevels. Lediglich 14 % Patienten der ITT-Population unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber 29 % unter Alglucosidase alfa/Placebo zeigten eine Verschlechterung der Muskelfunktion. Cipagluco­sidase alfa/Miglustat ist numerisch besser als Alglucosidase alfa/Placebo (RR: 0,50; 95 %-KI [0,245; 1,022];  $p = 0,0574$ ). In der ERT-vorbehandelten Population zeigte sich ein signifikanter Effekt (RR: 0,43; 95 %-KI [0,197; 0,935];  $p = 0,0334$ ), der im Ausmaß als gering erachtet wird. Trotz der statistisch signifikanten Effekte hinsichtlich der Stabilisierung der Bewegungsfähigkeit, gezeigt anhand der Kategorisierung im Fragenbogen „Keine Veränderung“ wird darauf basierend kein Zusatznutzen abgeleitet.

Der **Energielevel** wurde lediglich von 11 % bzw. 9 % der Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber 24 % bzw. 27 % unter Alglucosidase alfa/Placebo der ITT- bzw. ERT-vorbehandelten Population als geringer eingestuft. Der Effekt ist statistisch signifikant (ITT: RR: 0,40; 95 %-KI [0,180; 0,878];  $p = 0,0226$ ; ERT-vorbehandelt: RR: 0,31; 95 %-KI [0,122; 0,763];  $p = 0,0112$ ) und im Ausmaß ebenfalls als gering anzusehen.

***Beträchtliche Verbesserung im 6MWT bei ERT-vorbehandelten Patienten sowie signifikante Verbesserung in der ITT-Population***

Im Hinblick auf die motorische Fähigkeit der Patienten mit Morbus Pompe wird die Veränderung in der 6MWD im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der 6MWT misst die Strecke, die eine Person über insgesamt sechs Minuten auf einem harten, ebenen Untergrund zurücklegen kann. Der primäre Endpunkt der PROPEL-Studie ist die Veränderung zu Baseline der im 6MWT zurückgelegten Distanz. Der 6MWT stellt ein Maß für die Krankheitsprogression bei Morbus Pompe-Patienten dar und wurde in mehreren AMNOG-Verfahren als patientenrelevantes Instrument anerkannt. Des Weiteren führt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funktionalität, darunter die Gehfähigkeit, als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an.

Für die im statistischen Analyseplan prädefinierte Minimal Important Difference (MID) von 6 % zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse eine signifikant häufigere **Verbesserung der 6MWD** unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat. Bei dieser MID lag eine Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline bei 44 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 22 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 1,94; 95 %-KI [1,020; 3,694], p = 0,0433). Diese Verbesserung der 6MWD entspricht einem geringen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

Ein noch stärkerer Effekt in der Verbesserung der 6MWD bei einer MID von 6 % zeigt sich in der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten. Bei diesen Patienten lag eine Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline bei 40 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 13 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 3,11; 95 %-KI [1,129; 8,576], p = 0,0282). Diese Verbesserung der 6MWD entspricht einer erheblichen Verbesserung der Symptomatik von Morbus Pompe-Patienten und einem beträchtlichen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

Auf Grundlage einer in der Literatur berichteten, konservativeren Relevanzschwelle der 6MWD wurde zusätzlich zu der prädefinierten Analyse eine MID von 7 % für neuromuskuläre Erkrankungen ausgewertet. Auch in dieser Analyse zeigt sich für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie eine signifikant häufigere Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline. Für die MID von 7 % lag eine Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline bei 35 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 13 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 2,78; 95 %-KI [1,005; 7,674], p = 0,0488). Diese Verbesserung der 6MWD entspricht einem geringen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

***Erhebliche Verbesserung der Lungenfunktion sowohl in der ITT-Population als auch in der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten***

Als weiterer klinisch relevanter Parameter in der Indikation wird die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen mittels FVC, dargestellt. Die FVC misst das Lungenvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann und ist ein objektiv messbarer und reproduzierbarer Parameter für die Atemfunktion. Die FVC gehört zu den am häufigsten berichteten Ergebnissen bei Morbus Pompe-Patienten, da die Atemfunktion direkt die Krankheitsfolgen widerspiegelt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die FVC supportiv für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für Morbus Pompe, der als seltene Erkrankung eingestuft ist, ist bisher keine Surrogatvalidierung der FVC veröffentlicht.

Sowohl in der ITT-Population, der Sensitivitätsanalyse als auch in der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigt sich eine signifikante **Verbesserung der FVC** (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen für die prädefinierte MID von 3 %. In der Sensitivitätsanalyse lag dabei eine Verbesserung der FVC gegenüber Baseline bei 26 % der Patienten im Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 0 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 4,89; 95 %-KI [1,406; 17,013], p = 0,0126). In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigten 28 % der Patienten im Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 0 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm eine Verbesserung der FVC gegenüber Baseline (RR: 7,06; 95 %-KI [1,384; 36,041], p = 0,0187). Dies entspricht einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einem erheblichen Zusatznutzen der Cipaglusidase alfa/Miglustat Therapie.

***Klinisch relevante Verbesserung der Morbus Pompe-Symptomatik einhergehend mit guter Verträglichkeit unter Cipaglusidase alfa/Miglustat***

In der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** wurden in der ITT-Population statistisch signifikant weniger UE unter Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat beobachtet als im Vergleichsarm (RR: 0,35; 95 %-KI [0,154; 0,794]; p = 0,0120). Dieser Vorteil bezüglich der Sicherheit für Cipaglusidase alfa/Miglustat entspricht einem beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen gegenüber Alglucosidase alfa/Placebo in der ITT- bzw. ERT-vorbehandelten Patientenpopulation.

In den weiteren vorgelegten Endpunkten der Kategorie Morbidität sowie in der Sicherheit zeigten sich auf Ebene der Gesamtraten sowie der SOCs keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass sich keine generellen nachteiligen Effekte einer Cipaglusidase alfa/Miglustat Therapie im Vergleich zu Alglucosidase alfa/Placebo zeigen.

Auch die Europäische Kommission schlussfolgert, dass Cipaglusidase alfa/Miglustat bezüglich des Sicherheitsprofils mit einer Alglucosidase alfa-Therapie vergleichbar ist.

***Subgruppenanalysen***

Zusammenfassend findet keine differenzierte Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten Subgruppenanalysen statt. Es zeigte sich jedoch auch in den

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

betrachteten Subgruppen mit signifikanter Effektmodifikation hinsichtlich der Endpunkte mit Zusatznutzen durchweg ein Vorteil einer Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie. Unter anderem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat für die FVC und den Endpunkt keine Veränderung im SGIC (Muskelschmerzen) bei weiblichen Patienten. Des Weiteren zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat für die Veränderung der 6MWD und die Verbesserung der 6MWD um 6 % bei Patienten, deren FVC zu Baseline unterhalb des Medians lag sowie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat für die FVC bei Patienten, deren Baseline 6MWD unterhalb des Medians lag. Diese Ergebnisse lassen jedoch keinen generellen Schluss auf das Vorliegen einer Effektmodifikation zu. Eine Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich auf Basis der ITT-Population ohne die Berücksichtigung von Subgruppeneffekten.

**Gesamtfazit Zusatznutzen**

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. Dieser Effekt besteht selbst bei Morbus Pompe-Patienten, die seit mindestens zwei Jahren eine ERT erhalten haben und deren Ansprechen nach mehreren Jahren der Behandlung nachweislich stagniert oder abnimmt.

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**.

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

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

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

Die Erkrankung Morbus Pompe (International Classification of Diseases, ICD: ICD-10 E74.0) – auch bekannt als Saure-Maltase-Mangel oder Glykogenspeicherkrankheit Typ II – ist die schwerste der 12 bekannten Glykogenspeicherkrankheiten und betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. Bei einem Erkrankungsbeginn ab dem 12. Lebensmonat, häufig erst in der Jugend oder im Erwachsenenalter wird dies als spät einsetzender Morbus Pompe (late onset Pompe disease, LOPD) bezeichnet. Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte genetische Erkrankung, die durch Mutationen im kodierenden Gen der GAA verursacht wird. Diese Mutationen können zu vollständiger Abwesenheit oder teilweiseem 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. Damit ist eine fortschreitende Störung der Zellfunktion verbunden und es kommt zu Muskelschwäche und respiratorischer Insuffizienz.

Das Alter bei Beginn der klinischen Manifestationen, die Progressionsrate und der Schweregrad, einschließlich des Grades der Organ- und/oder Muskelbeteiligung (Skelett und Atemwege), sind eng mit der Restaktivität des Enzyms assoziiert. Eine geringere Enzymaktivität ist im Allgemeinen mit einem schwereren klinischen Verlauf der Erkrankung verbunden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die ERT mit rekombinanter humaner GAA (rhGAA), Alglucosidase alfa, war seit 2006 die einzige gezielte Therapieform, die für Patienten in Europa und den Vereinigten Staaten zur Verfügung stand. Indiziert ist Alglucosidase alfa für die langfristige ERT bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe. Am 24.06.2022 erhielt der Wirkstoff Avalglucosidase alfa, eine modifizierte Form der Alglucosidase alfa, eine Zulassung für die Langzeittherapie von Patienten mit Morbus Pompe durch die Europäische Kommission, wurde jedoch nicht als neuer Wirkstoff angesehen. Diese Therapien substituieren das fehlende Enzym und werden lebenslang alle 2 Wochen intravenös verabreicht.

Obwohl die ERT mit Alglucosidase alfa motorische Einschränkungen, Müdigkeit, tägliche Aktivitäten und die Atmung (insbesondere in den frühen Stadien der Behandlung) verbessern oder stabilisieren kann, besteht eine erhebliche Heterogenität in der Krankheitsprogression und im Ansprechen auf die Behandlung. In klinischen Studien mit LOPD-Patienten verbesserte Alglucosidase alfa die Gehstrecke und die Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo signifikant. Da die meisten Patienten an Atemstillstand sterben, wird erwartet, dass die ERT auch die Lebenserwartung positiv beeinflusst.

Mehrere Publikationen haben – in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung von Patienten und behandelnden Ärzten – gezeigt, dass trotz der Verfügbarkeit und Verwendung der zugelassenen ERT die meisten Patienten innerhalb weniger Jahre ein therapeutisches Plateau erreichen. In der Folge kommt es trotz ERT-Therapie zum fortschreitenden Verlust motorischer Funktion, einschließlich dem Rückgang der Mobilität, der Atemleistung, der Muskelkraft und der Lebensqualität.

Trotz Therapie mit ERT versterben viele Patienten an Komplikationen. Bei Patienten mit LOPD ist der Tod durch Ateminsuffizienz bei weitem die häufigste Todesursache, wobei Lungenkomplikationen bei über 70 % der nicht spezifisch behandelten LOPD-Patienten zum Tod führen. Eine Veröffentlichung mit Daten von LOPD-Patienten, die seit mindestens 3 Jahren mit ERT behandelt werden, zeigte einen signifikanten Rückgang der FVC um absolut 14,9 % des prozentualen Vorhersagewerts im Laufe von 10 Jahren mit ERT. Es zeigte sich hier auch, dass der Anteil an Patienten mit nicht-invasiver oder invasiver Beatmung von 1/3 zu Studienbeginn auf 2/3 anstieg.

Für Patienten, die die bisher verfügbaren ERTs nicht vertragen oder nicht darauf ansprechen, liegt bei der Behandlung des Morbus Pompe ein erheblicher ungedeckter Bedarf an wirksameren Behandlungen vor.

Erwachsenen Patienten steht mit der Zwei-Komponenten-Therapie aus Cipaglucosidase alfa und Miglustat eine weitere Therapieoption zur Verfügung, durch die bestimmte Einschränkungen der bisher verfügbaren ERTs umgangen werden können. Speziell für die Patientengruppe, die trotz der Behandlung mit Alglucosidase alfa oder der wirkstoffgleichen Avalglucosidase alfa eine Krankheitsprogression erleiden, ist Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat die einzige Therapieoption, um das Fortschreiten aufzuhalten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	174 – 1 762
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD)	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	erheblich	174 – 1 762
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	POMBILITI® zur langfristigen Enzyersatztherapie in Kombination mit Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD)	598.136,88 €
	OPFOLDA®, zur langfristigen Enzyersatztherapie in Kombination mit Cipaglucosidase alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD)	5.553,77 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für weitere Therapieoptionen – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (weitere Therapieoptionen)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Alglucosidase alfa (Myozyme <sup>®</sup> )  Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel)	537.257,75 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### 4.1 Anwendungsgebiete

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  $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen verfügt.

Cipaglucosidase alfa muss in Kombination mit Miglustat 65 mg Hartkapseln angewendet werden. Aus diesem Grund sind vor der Gabe von Cipaglucosidase alfa der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Miglustat 65 mg Hartkapseln die Anzahl der Kapseln (auf Basis des Körpergewichts), die Einnahmezeit und Anforderungen bezüglich Nüchternzustand zu entnehmen.

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis Cipaglucosidase alfa beträgt 20 mg/kg Körpergewicht jede zweite Woche. Die Cipaglucosidase alfa-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme der Miglustat-Kapseln. Kommt es bei der Infusion zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen.

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte regelmäßig basierend auf einer umfassenden Beurteilung aller klinischen Manifestationen der Erkrankung untersucht werden. Bei unzureichendem Ansprechen oder nicht tolerierbaren Sicherheitsrisiken ist ein Abbruch der Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat zu erwägen, siehe Abschnitt 4.4. Es sind beide Arzneimittel entweder weiter zu verabreichen oder abzusetzen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Umstellung von Patienten von einer anderen Enzyersatztherapie (ERT)***

Wenn der Patient von einer anderen ERT auf eine Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat umgestellt wird, kann die Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Therapie zum nächsten geplanten Dosierungszeitpunkt (d. h. etwa 2 Wochen nach der letzten ERT-Verabreichung) begonnen werden.

Patienten, die von einer anderen ERT auf eine Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat umgestellt worden sind, sind anzuweisen, alle Prämedikationen, die bei der vorherigen ERT-Therapie angewendet wurden, weiterhin einzunehmen, um infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) zu minimieren. Je nach Verträglichkeit kann die Prämedikation angepasst werden, siehe Abschnitt 4.4.

***Versäumte Dosis***

Wenn die Cipagluco­sidase alfa-Infusion nicht innerhalb von 3 Stunden nach der oralen Einnahme von Miglustat begonnen werden kann, ist die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa und Miglustat um mindestens 24 Stunden nach der Einnahme von Miglustat zu verschieben. Wenn sowohl Cipagluco­sidase alfa als auch Miglustat versäumt wurden, sollte die Behandlung so bald wie möglich erfolgen.

***Besondere Patientengruppen******Ältere Patienten***

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Patienten über 65 Jahren. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2.

***Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen***

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion nicht untersucht. Bei einer Verabreichung alle zwei Wochen ist nicht zu erwarten, dass eine erhöhte Plasma-Miglustat-Exposition infolge einer mittelschweren oder schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörung die Cipagluco­sidase alfa-Exposition nennenswert beeinflusst, oder die Wirksamkeit und Sicherheit von Cipagluco­sidase alfa in klinisch bedeutsamer Weise beeinträchtigt. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cipagluco­sidase alfa bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung wurden nicht beurteilt; hier kann kein spezielles Dosierungsschema empfohlen werden.

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Art der Anwendung***

Cipagluco­sidase alfa wird mittels intravenöser Infusion verabreicht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Infusion der Dosis von 20 mg/kg erfolgt üblicherweise über einen Zeitraum von 4 Stunden, wenn vertragen. Die Infusion sollte schrittweise verabreicht werden. Es wird eine anfängliche Cipaglusidase alfa-Infusionsrate von 1 mg/kg/Std. empfohlen. Die Infusionsrate kann schrittweise um 2 mg/kg/Std. etwa alle 30 Minuten erhöht werden, wenn keine Anzeichen von IARs vorliegen, bis eine maximale Infusionsrate von 7 mg/kg/Std. erreicht ist. Die Infusionsrate sollte sich nach den vorherigen Erfahrungen des Patienten während der Infusion richten. Die Infusionsrate kann verlangsamt oder die Infusion kann vorübergehend gestoppt werden, wenn leichte bis mittelschwere IARs auftreten. Bei schweren allergischen Reaktionen, Anaphylaxie, schwerwiegenden oder schweren IARs ist die Verabreichung sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

### *Heiminfusion*

Eine Heiminfusion von Cipaglusidase alfa kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusionen gut vertragen und bei denen seit einigen Monaten keine mittelschweren oder schweren IARs aufgetreten sind. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Infusionen zu Hause erhält, sollte nach Beurteilung und Empfehlung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Die zugrundeliegenden Begleiterkrankungen eines Patienten und seine Fähigkeit, die Anforderungen für die Heiminfusion zu erfüllen, sind bei der Entscheidung zu berücksichtigen, ob der Patient für eine Heiminfusion infrage kommt. Die folgenden Kriterien sind zu berücksichtigen:

- Der Patient darf keine gleichzeitige Erkrankung haben, die nach Ansicht des Arztes die Verträglichkeit der Infusion beeinträchtigen könnte.
- Der Patient gilt als medizinisch stabil. Vor Beginn der Heiminfusion muss eine umfassende Beurteilung durchgeführt werden.
- Der Patient muss einige Monate lang Cipaglusidase alfa-Infusionen unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Morbus Pompe-Patienten erhalten haben, etwa in einem Krankenhaus oder in einer anderen geeigneten ambulanten Einrichtung. Der Nachweis von regelmäßig gut vertragenen Infusionen ist eine Voraussetzung für den Umstieg auf Heiminfusion.
- Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Verfahren für die Heiminfusion einzuhalten.
- Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren, einschließlich Schulung für die Heiminfusion müssen vorhanden sein und der medizinischen Fachkraft zur Verfügung stehen. Die medizinische Fachkraft muss während der Heiminfusion und, abhängig von der Toleranz des Patienten vor Beginn der Heiminfusion, für eine bestimmte Zeit nach der Infusion stets verfügbar sein.
- Wenn der Patient während der Heiminfusion Nebenwirkungen verzeichnet, sollte der Infusionsvorgang sofort abgebrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Nachfolgende Infusionen müssen möglicherweise in einem Krankenhaus oder in einer geeigneten ambulanten Einrichtung stattfinden, bis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keine derartigen Nebenwirkungen mehr auftreten. Dosis und Infusionsrate dürfen ohne Rücksprache mit dem verantwortlichen Arzt nicht verändert werden.

Das rekonstituierte Arzneimittel vor der Verdünnung ist eine klare bis opaleszente, farblose bis leicht gelbe Lösung. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, wenn eine Reexposition nicht erfolgreich war, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
- Gegenanzeige für Miglustat.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### *Rückverfolgbarkeit*

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

#### *Anaphylaxie und infusionsassoziierte Reaktionen*

Schwerwiegende Anaphylaxie und IARs traten bei einigen Patienten während der Infusion und nach der Infusion von Cipagluco­sidase alfa auf, siehe Abschnitt 4.8. Eine Prämedikation mit oralen Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden kann zur Linderung von Anzeichen und Symptomen im Zusammenhang mit IARs verabreicht werden, die bei einer früheren ERT-Behandlung aufgetreten sind. Für den Umgang mit schweren IARs sind eine Verringerung der Infusionsrate, eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion, eine symptomatische Behandlung mit oralen Antihistaminika oder Antipyretika sowie entsprechende Wiederbelebungsmaßnahmen in Betracht zu ziehen. Leichte bis mittelschwere und vorübergehende IARs können durch Verringerung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion angemessen behandelt werden; eine medizinische Behandlung oder ein Absetzen von Cipagluco­sidase alfa ist eventuell nicht erforderlich.

Wenn Anaphylaxie oder schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die geltenden medizinischen Standards für die Notfallbehandlung anaphylaktischer Reaktionen sind zu beachten, Ausrüstung für eine kardiopulmonale Reanimation muss bereitstehen. Risiken und Nutzen einer erneuten Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa nach einer Anaphylaxie oder schweren allergischen Reaktion müssen sorgfältig abgewogen werden, und es müssen geeignete Wiederbelebungsmaßnahmen verfügbar sein, wenn die Entscheidung für eine erneute Verabreichung des Arzneimittels getroffen wird. Tritt bei einem Patienten bei Heiminfusion eine Anaphylaxie oder eine schwere allergische Reaktion auf, müssen die nächsten Infusionen in einer klinischen Umgebung erfolgen, die für solche medizinischen Notfälle ausgerüstet ist.

***Risiko für akute kardiorespiratorische Insuffizienz bei gefährdeten Patienten***

Bei Patienten mit einer akuten respiratorischen Erkrankung oder einer eingeschränkten Herz- und/oder Atemfunktion besteht die Gefahr einer schwerwiegenden Exazerbation ihrer kardialen oder respiratorischen Beeinträchtigung während der Infusionen. Während der Cipagluco­sidase alfa-Infusion müssen jederzeit geeignete medizinische Unterstützungs- und Überwachungsmaßnahmen verfügbar sein.

***Immunkomplex-vermittelte Reaktionen***

Bei anderen ERTs wurden bei Patienten mit hohen IgG-Antikörpertitern Immunkomplex-vermittelte Reaktionen berichtet, einschließlich schwerer Hautreaktionen und nephrotischem Syndrom. Ein möglicher Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden. Die Patienten sind während der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat auf klinische Anzeichen und Symptome systemischer Immunkomplex-vermittelter Reaktionen zu überwachen. Wenn Immunkomplex-vermittelte Reaktionen auftreten, sind ein Abbruch der Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa in Betracht zu ziehen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Risiken und Nutzen einer erneuten Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa müssen nach einer Immunkomplex-vermittelten Reaktion für jeden einzelnen Patienten erneut abgewogen werden.

***Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält 10,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,52 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Cipagluco­sidase alfa oder von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat durchgeführt. Da es sich bei Cipagluco­sidase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, sind Cytochrom-P450- oder P-gP-vermittelte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Verhütung bei Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, siehe Abschnitt 5.3. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird die Anwendung des Arzneimittels nicht empfohlen.

***Schwangerschaft***

Es liegen keine klinischen Daten aus der Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Schwangeren vor. Cipagluco­sidase alfa allein hat keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Miglustat allein sowie mit Cipagluco­sidase alfa und Miglustat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Abschnitt 5.3. Die Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Cipagluco­sidase alfa und Miglustat in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Cipagluco­sidase alfa in die Milch ausgeschieden wird, siehe Abschnitt 5.3. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat verzichtet werden soll bzw. die Behandlung abubrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

***Fertilität***

Es liegen keine klinischen Daten bezüglich der Auswirkungen von Cipagluco­sidase alfa auf die Fertilität vor.

Präklinische Daten zeigten keine signifikanten schädlichen Befunde im Zusammenhang mit Cipagluco­sidase alfa, siehe Abschnitt 5.3.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cipagluco­sidase alfa hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da Schwindelgefühl, Hypotonie und Somnolenz als Nebenwirkungen gemeldet wurden. Nach der Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa ist beim Führen von Fahrzeugen oder bei der Verwendung von Werkzeugen oder Maschinen Vorsicht geboten.

**4.8 Nebenwirkungen*****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die nur auf Cipagluco­sidase alfa zurückzuführen waren, waren Schüttelfrost (4,0 %), Schwindelgefühl (2,6 %), Hautrötung mit Hitzegefühl (2,0 %), Somnolenz (2,0 %), Brustkorbbeschwerden (1,3 %), Husten (1,3 %), Schwellung an der Infusionsstelle (1,3 %) und Schmerzen (1,3 %).

Gemeldete schwerwiegende Nebenwirkungen, die nur auf Cipagluco­sidase alfa zurückzuführen waren, waren Urtikaria (2,0 %), Anaphylaxie (1,3 %), Fieber (0,7 %), Präsynkope (0,7 %), Dyspnoe (0,7 %), pharyngeales Ödem (0,7 %), Giemen (0,7 %) und Hypotonie (0,7 %).

***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Die Beurteilung von Nebenwirkungen geht auf Teilnehmer der gepoolten Sicherheitsanalyse der 3 klinischen Studien zurück, die Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat erhielten. Die gesamte mittlere Expositions­dauer betrug 17,2 Monate.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse gemäß MedDRA aufgelistet. Die entsprechenden Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Ciplagucosidase alfa-behandelten Patienten

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktische Reaktion <sup>1</sup>
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl*, Tremor, Somnolenz*, Dysgeusie
	Gelegentlich	Gleichgewichtsstörung, Brennen*, Migräne <sup>4</sup> , Parästhesie*, Präsynkope*
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie <sup>6</sup>
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung mit Hitzegefühl*
	Gelegentlich	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Husten*
	Gelegentlich	Asthma, oropharyngeale Beschwerden*, pharyngeales Ödem*, Giemen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz <sup>7</sup> , Flatulenz, Bauch aufgetrieben, Erbrechen
	Gelegentlich	Dyspepsie*, ösophageale Schmerzen*, Ösophagusspasmus, orale Beschwerden*, orale Schmerzen, geschwollene Zunge*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Urtikaria <sup>3</sup> , Ausschlag <sup>2</sup> , Pruritus, Hyperhidrosis
	Gelegentlich	Hautverfärbung, Hautödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie, muskuläre Schwäche
	Gelegentlich	Arthralgie, Flankenschmerz, Muskelermüdung, muskuloskelettale Steifigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost, Brustkorbbeschwerden*, Schwellung an der Infusionsstelle*, Schmerz*
	Gelegentlich	Asthenie, Gesichtsschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle*, Unwohlsein*, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, periphere Schwellung
Untersuchungen	Häufig	Blutdruck erhöht <sup>5</sup>
	Gelegentlich	Fluktuation der Körpertemperatur*, Lymphozytenzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe	Gelegentlich	Hautabschürfung*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
bedingte Komplikationen		
<p>* Nur für CipaglucoSIDase alfa berichtet</p> <p>‡ Siehe „infusionsassoziierte Reaktionen“ unten.</p> <p><sup>1</sup> Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktion und anaphylaktoide Reaktion sind unter Anaphylaxie zusammengefasst.</p> <p><sup>2</sup> Ausschlag, erythematöser Hautausschlag und makulöser Hautausschlag werden unter Ausschlag zusammengefasst.</p> <p><sup>3</sup> Urtikaria, Nesselausschlag und mechanische Urtikaria werden unter Urtikaria zusammengefasst.</p> <p><sup>4</sup> Migräne und Migräne mit Aura werden unter Migräne zusammengefasst.</p> <p><sup>5</sup> Hypertonie und Blutdruck erhöht werden unter Blutdruck erhöht zusammengefasst.</p> <p><sup>6</sup> Tachykardie und Sinustachykardie werden unter Tachykardie zusammengefasst.</p> <p><sup>7</sup> Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch und Schmerzen im Unterbauch werden unter Abdominalschmerz zusammengefasst.</p>		

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)*

Die folgenden IARs wurden in der Phase III-Studie während der CipaglucoSIDase alfa-Infusion oder innerhalb von 2 Stunden nach Abschluss dieser Infusion gemeldet: Bauch aufgetrieben, Schüttelfrost, Fieber, Schwindelgefühl, Dysgeusie, Dyspnoe, Pruritus, Ausschlag und Hautrötung mit Hitzegefühl.

Bei 0,7 % der Patienten trat in der Phase-III-Studie bei Erhalt von CipaglucoSIDase alfa und Miglustat die schwerwiegende Nebenwirkung Anaphylaxie auf (geprägt von generalisiertem Pruritus, Dyspnoe und Hypotonie). 1,3 % der mit CipaglucoSIDase alfa und Miglustat behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von IARs (Anaphylaxie und Schüttelfrost) ab. Die meisten IARs waren leicht oder mittelschwer und vorübergehender Natur.

*Immunogenität*

In der Phase-III-Studie stieg der Prozentsatz der mit CipaglucoSIDase alfa behandelten ERT-naiven Teilnehmer mit positivem spezifischen Anti-rhGAA-Antikörpernachweis und messbaren Titern von 0 % zu Studienbeginn auf 87,5 % beim letzten Studienbesuch; der Prozentsatz der ERT-vorbehandelten Teilnehmer mit positivem spezifischen Anti-rhGAA-Antikörpernachweis und messbaren Titern blieb bei den mit CipaglucoSIDase alfa behandelten Teilnehmern stabil (83,1 % zu Studienbeginn und 74,1 % beim letzten Studienbesuch).

Die Mehrzahl der mit CipaglucoSIDase alfa behandelten ERT-vorbehandelten und ERT-naiven Teilnehmer wies nach der Behandlung neutralisierende Antikörper (nAk) auf. Die Inzidenz der die Enzymaktivität hemmenden nAk war bei den mit CipaglucoSIDase alfa oder mit Alglucosidase alfa behandelten Teilnehmern vergleichbar.

Teilnehmer, bei denen nach der Behandlung eine IAR auftrat, wurden nach dem Auftreten der IAR auf Anti-rhGAA-IgE (Immunglobulin E) getestet; es gab beim Auftreten von IARs keinen eindeutigen Trend hinsichtlich der Inzidenz von Anti-rhGAA-IgE oder hinsichtlich Anti-rhGAA-Antikörpern insgesamt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Alles in allem gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen Immunogenität und Sicherheit, Pharmakokinetik oder pharmakodynamischen Wirkungen. Patienten sollten jedoch auf Anzeichen und Symptome von systemischen Immunkomplex-vermittelten Reaktionen überwacht werden, siehe Abschnitt 4.4.

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Cipaglucoxidase alfa-Dosen von mehr als 20 mg/kg Körpergewicht untersucht, und es liegen keine Erfahrungen mit einer versehentlichen Überdosierung vor, die für die Behandlung von Überdosierungen herangezogen werden können. Zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.