

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cipaglucosidase alfa (POMBILITI[®])

Amicus Therapeutics GmbH

Modul 3 A

Langfristige Enzymersatztherapie in Kombination mit Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 01.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	21
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	23
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	24
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	25
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	29
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	32
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	36
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	40
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	44
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	45
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	54
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	54
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	55
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	61
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	61
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Formen des Morbus Pompe	12
Tabelle 3-2: Differenzialdiagnosen bei LOPD.....	13
Tabelle 3-3: Orientierende Recherche zur Epidemiologie des Morbus Pompe in Deutschland.....	19
Tabelle 3-4: Inzidenz des Morbus Pompe.....	21
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
Tabelle 3-6: Berechnung der Zielpopulation	23
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	24
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	30
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	39
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	40
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	41
Tabelle 3-16: Verordnungen von Tagesdosen in DDD zur Behandlung des Morbus Pompe .	43
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Cipaglicosidase alfa-behandelten Patienten	52
Tabelle 3-18: Risikominimierungsmaßnahmen	55
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: <i>GAA</i> Gen auf Chromosom 17	10
Abbildung 3-2: Allgemeiner Behandlungspfad für Patienten mit Morbus Pompe	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AVP	Apothekenverkaufspreis
CK	Creatin-Kinase
DDD	Defined Daily Dose
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMG	Elektromyographie
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie)
EU	Europäische Union
FVC	Forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)
GAA	acid α -glucosidase (saure α -Glucosidase)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
IAR	Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen)
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IOPD	Infantile onset Pompe disease (infantiler Morbus Pompe)
IU	International Unit (internationale Einheit)
LOPD	Late onset Pompe disease (spät einsetzender Morbus Pompe)
M6P	Mannose-6-Phosphat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRNA	messenger ribonucleic acid (messenger Ribonukleinsäure)
rhGAA	Rekombinante humane GAA
SGB	Sozialgesetzbuch
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Cipaglucosidase alfa unter dem Handelsnamen POMBILITI[®] 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).

Für das Anwendungsgebiet bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Alglucosidase alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 13.01.2022 stattgefunden (Vorgangsnummer 2021-B-392) [1]. Für den Fall, dass der Orphan Drug Status von Cipagluco­sidase alfa während des Zulassungsprozesses nicht bestätigt wird, bestimmte der G-BA Alglucosidase alfa als 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.

Für das Arzneimittel OPFOLDA[®] mit dem Wirkstoff Miglustat besteht keine Dossierpflicht, da im Rahmen des Zulassungsverfahrens kein Unterlagenschutz seitens der Europäischen Kommission gewährt wurde [1].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen dieses Abschnittes stammen aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-392 Ciplagucosidase alfa/Miglustat zur Behandlung des Morbus Pompe.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

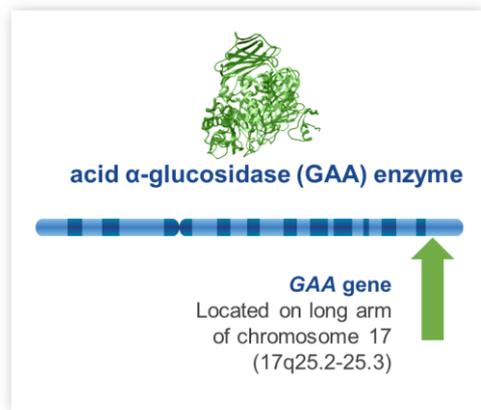
Die Erkrankung Morbus Pompe (International Classification of Diseases, ICD: ICD-10 E74.0) – auch bekannt als Saure-Maltase-Mangel oder Glykogenspeicherkrankheit Typ II – ist die schwerste der 12 bekannten Glykogenspeicherkrankheiten und betrifft Männer und Frauen gleichermaßen [1; 2]. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit des Auftretens. 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 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. 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 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 [3].

Genetik

Der klinische Verlauf hängt weitgehend von der spezifischen Mutation und dem daraus resultierenden Grad der verbleibenden GAA-Aktivität ab, wobei sowohl der genetische Hintergrund als auch modifizierende Faktoren eine Rolle spielen können [4].

Das für die α -Glucosidase kodierende Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert (Abbildung 3-1).



Struktur adaptiert nach [5], Genlokalisierung nach [6]

Abbildung 3-1: *GAA* Gen auf Chromosom 17

Für die Pathogenese eines Morbus Pompe wurden bereits mehr als 580 verschiedene Mutationen – darunter am häufigsten Missense-Mutationen und kleine Deletionen – identifiziert [7; 8]. Viele Mutationen werden nur in einzelnen Familien oder kleinen Populationen gefunden. Die meisten Patienten weisen eine Compound- oder komplexe Heterozygotie auf. Damit wird die besondere Konstitution beschrieben, bei der zwei unterschiedlich mutierte Allele des gleichen Gens vorliegen. Dadurch bestehen bei einer Person gleich zwei krankheitsauslösende Genvarianten. Die Mutationen können über das gesamte Gen verteilt sein und verschiedene Bereiche betreffen. Der Prozess vom Gen zum aktiven Enzym bei der GAA ist komplex und umfasst die Proteinsynthese, posttranslationale Modifikationen sowie lysosomalen Transport und Reifung. So entsteht eine große Bandbreite von unterschiedlich dysfunktionalem Enzym, was alle Varianten vom völligen Fehlen bis zu leicht eingeschränkter Enzymaktivität zulässt [9]. Wird beispielsweise die Stabilität der messenger Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid, mRNA) für das Enzym durch eine Mutation herabgesetzt, resultiert dies oft im völligen Fehlen einer Restaktivität. Diese Patienten erkranken sehr früh. Bei Mutationen, die zu einem Aminosäureaustausch führen – abhängig von der Position – kann eine Restaktivität erhalten bleiben und sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter phänotypisch zeigen [10].

Klinik und Klassifikation

Die große Variabilität der Phänotypen hat zu einer Klassifikation geführt, die auf dem Alter zu Beginn der Erkrankung, den beteiligten Organsystemen und dem Grad der Myopathie beruht.

Die Terminologie der Einteilung war nicht immer einheitlich, jedoch wird am häufigsten in 2 Typen eingeteilt: infantiler Morbus Pompe (infantile onset Pompe disease, IOPD) mit Erkrankungsbeginn im Säuglingsalter und spät einsetzender Morbus Pompe (late onset Pompe disease, LOPD) mit einem Erkrankungsbeginn ab dem 12. Lebensmonat und häufiger in der Jugend oder im Erwachsenenalter [10]. Der Symptombeginn, die Art der Symptomatik und der Verlauf der Erkrankung sind äußerst variabel und fließend.

Die, im Vergleich zur LOPD noch seltenere IOPD kann sich bereits *in utero* zeigen. Säuglinge mit IOPD fallen oft schon nach der Geburt durch ausgeprägte muskuläre Hypotonie (sog. „floppy infant“) auf. Der Verlauf wurde lange Zeit in klassisch oder nicht-klassisch unterschieden. Bei der klassischen IOPD treten die Symptome innerhalb der ersten Lebensmonate (typischerweise etwa 4 Monate) auf, gefolgt von einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung. Zu den frühen Symptomen, die in den ersten Lebensmonaten auftreten können, gehören Trinkschwäche, Bewegungsarmut, Gedeihstörungen sowie vermehrte respiratorische Infekte. Typisch ist eine hypertrophe Kardiomyopathie. Zudem können sich Makroglossie, Hepatomegalie, zeltförmiger Mund, und paradoxe Atmung zeigen. Die nicht-klassische IOPD manifestiert sich ebenfalls innerhalb des ersten Lebensjahres jedoch weniger stark ausgeprägt [10-12].

Ohne Behandlung durch eine Enzyersatztherapie führen die Kardiomegalie und die hypertrophe Kardiomyopathie meist innerhalb der ersten beiden Lebensjahre zum Tod [10].

Die LOPD kann sich in jedem Alter ab dem 12. Lebensmonat manifestieren und tritt meist ohne klinisch relevante kardiale Beteiligung wie der typischen Kardiomyopathie auf [10]. Die LOPD wird daher auch oft als juvenile Pompe-Erkrankung bezeichnet. Die gesamte Erkrankung gilt mittlerweile als kontinuierliches Spektrum von Phänotypen und nicht als zwei diskrete Subtypen. Tabelle 3-1 gibt einen vereinfachten Überblick, welche Parameter bei einer ersten Einschätzung des Krankheitsverlaufs entscheidend sein können. Klinisch schwere und schnell fortschreitende Phänotypen bei Säuglingen unter einem Lebensjahr mit hypertropher Kardiomyopathie gelten heute als klassische IOPD und die weniger schweren, langsam fortschreitenden Phänotypen als LOPD [13]. Atypische infantile, juvenile und nicht-klassische IOPD sind einige der Begriffe, die verwendet werden, um pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe zu beschreiben, die keine signifikante und progressive hypertrophe Kardiomyopathie aufweisen, die für IOPD charakteristisch ist; daher ist ihr Phänotyp eher mit LOPD vergleichbar [14]. Es werden oft auch alle Personen mit Krankheitsbeginn vor dem 1. Lebensjahr ohne Kardiomyopathie und alle Personen mit Beginn nach dem 1. Lebensjahr unter LOPD zusammengefasst [14].

Tabelle 3-1: Formen des Morbus Pompe

← Klinisches Spektrum →				
Subtyp	IOPD		LOPD	
	Klassisch	Nicht klassisch	Juveniler Beginn	Erwachsene
Alter bei Beginn	0 bis ≤ 1 Jahr	In der Regel 0 bis ≤ 1 Jahr	1 bis < 18 Jahre	≥ 18 Jahre
GAA-Mangel	Vollständig oder nahezu vollständig; < 1 % verbleibende GAA-Aktivität		Teilweise; 2 – 40 % verbleibende GAA-Aktivität	
Kardiomyopathie	Signifikant	Keine/nicht persistent und progressiv	Keine/nicht persistent und progressiv	Keine
GAA: saure α-Glucosidase; IOPD: infantile onset Pompe disease; LOPD: late onset Pompe disease Quellen: [13-15]				

Im Vergleich zu IOPD weist LOPD eine langsamere Progression auf, wobei es bei den meisten Patienten aufgrund der Beteiligung der Muskeln in den proximalen unteren und oberen Gliedmaßen, paraspinalen Muskeln und dem Zwerchfell zu einer fortschreitenden Gliedergürteldystrophie und Atemschwäche kommt. Klinische Manifestationen umfassen Schwierigkeiten beim Gehen, Treppensteigen und fortschreitende Einschränkungen der motorischen Aktivitäten des täglichen Lebens bis zum Bedarf an ambulanter Unterstützung in Form von medizinischer, pflegerischer und hauswirtschaftlicher Versorgung sowie der Notwendigkeit eines Rollstuhls [3].

Die Diagnose des Morbus Pompe kann insbesondere bei der LOPD, deren Verlauf sehr variabel ist, eine Herausforderung darstellen. Eine Abgrenzung zu anderen Muskelerkrankungen oder neuromuskulären Störungen anhand der Symptomatik ist schwierig (Tabelle 3-2). Die auftretenden Symptome sind primär auf muskuläre Schwäche vor allem in der Becken- und Schultergürtelmuskulatur zurückzuführen. Aber auch Rücken-, Bauch- sowie Atemmuskulatur können betroffen sein [12].

Tabelle 3-2: Differenzialdiagnosen bei LOPD

Differenzialdiagnosen	Überlappende Symptomatik
Gliedergürteldystrophien	Progressive Muskelschwäche im Becken- und Schultergürtel, ggf. respiratorische Insuffizienz, Creatin-Kinase (CK)-Erhöhung
Skapuloperoneales Syndrom, z. B. im Rahmen von myofibrillären Myopathien	Progressive Muskelschwäche der Fußheber und der Schultergürtelmuskulatur
Myotone Dystrophie Typ 2	Proximale Muskelschwäche mit Myotonie, Elektromyographie (EMG), myotone Serienentladung
Glykogenspeichererkrankungen (IIIa, IV, V, VII)	Muskuläre Hypotonie und Tetraparese, Hepatomegalie, CK-Erhöhung
Danon-Erkrankung	Muskelbiptischer Nachweis von Vakuolen mit Glykogen, Muskelschwäche
Mitochondriale Myopathien	Proximale Muskelschwäche, muskuläre Belastungsintoleranz, meist CK-Erhöhung, multisystemische Symptome
Polymyositis und Einschlusskörpermyositis	Proximale oder distale Muskelschwäche und -atrophie
Spinale Muskelatrophie	Symmetrische Muskelschwäche und -atrophie
Rigid-spine-Syndrom	Steifigkeit der Wirbelsäule
CK: Creatin-Kinase; EMG: Elektromyographie; LOPD: Late onset Pompe disease (spät einsetzender Morbus Pompe) Quelle: [16]	

Klinische Manifestationen der Krankheit werden durch die Beteiligung der Atemwege verstärkt, zunächst als Atmungsstörung im Schlaf und Orthopnoe (Kurzatmigkeit in Rückenlage). Der fortschreitende natürliche Krankheitsverlauf des Morbus Pompe führt im Allgemeinen zur Notwendigkeit einer invasiven mechanisch unterstützten Beatmung. Die Lebenserwartung für Patienten mit LOPD kann von der frühen Kindheit bis zum späten Erwachsenenalter reichen, abhängig vom Erkrankungsalter, dem Krankheitsverlauf, dem Ausmaß der Beteiligung der Atemmuskulatur und dem Vorhandensein von Komorbiditäten [17].

Diagnostik

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der relativ unspezifischen, phänotypischen Merkmale ist die Diagnose schwierig [3]. Vor allem bei der LOPD mit langsamem Fortschreiten kann es in der frühen Adoleszenz vor dem vollständigen Ausbruch der Krankheit einige Hinweise geben, die sich oft mit klinischen Merkmalen anderer neurologischer Erkrankungen überschneiden (s. auch Tabelle 3-2). Folglich wird LOPD oft übersehen, wodurch die Diagnosestellung etwa 7–10 Jahre und in manchen Fällen erheblich länger verzögert sein kann. Damit sind viele Patienten bei Diagnose und Behandlungsbeginn schon auf einem deutlich eingeschränkten körperlichen Funktionsniveau [18-20].

Besteht der Verdacht auf Morbus Pompe ist – unabhängig vom Alter des Patienten oder der Form der Erkrankung – der Nachweis eines Mangels an funktionaler GAA der Grundstein. Die Messung der GAA-Aktivität in Hautfibroblasten war über lange Zeit der Goldstandard in der Diagnose des Morbus Pompe. Dabei werden Fibroblasten aus einer Hautbiopsie gewonnen und kultiviert, um anschließend die Enzymaktivität zu messen. Dies kann 4 – 6 Wochen dauern und die Diagnose damit erheblich verzögern [3].

Mittlerweile sind minimalinvasive und zeitsparende Aktivitäts-Assays, die mit Leukozyten oder Trockenblut durchgeführt werden können, standardmäßig verfügbar. Nach klinischer Verdachtsdiagnose hat sich der Trockenbluttest als Screeningmethode bewährt [12; 16; 21]. Die Durchführung des Trockenbluttests erfordert einen Tropfen Vollblut, der auf ein Filterpapier aufgebracht wird. In der getrockneten Probe wird die GAA-Aktivität anschließend mit einem Substrat gemessen, das bei Spaltung durch das Enzym ein fluoreszierendes Produkt freisetzt [22]. Bei Vorliegen einer reduzierten GAA-Aktivität sichert zusätzlich die genetische Untersuchung des GAA-Gens die Diagnose. Nur in Einzelfällen wird eine Muskelbiopsie mit Bestimmung der GAA-Aktivität und der Glykogenkonzentration zur differenzialdiagnostischen Abklärung durchgeführt. Bei dieser invasiven Untersuchung hängt das Ergebnis vom biopsierten Muskel ab und kann falsch negativ sein, wenn dieser noch keine Myopathie aufweist [12; 16]. Laborparameter können ergänzend die Diagnose stützen. Hierbei zeigt sich häufig eine erhöhte CK-Konzentration im Blut sowie erhöhte Glukose-Tetrasaccharid-Werte im Urin [3; 21].

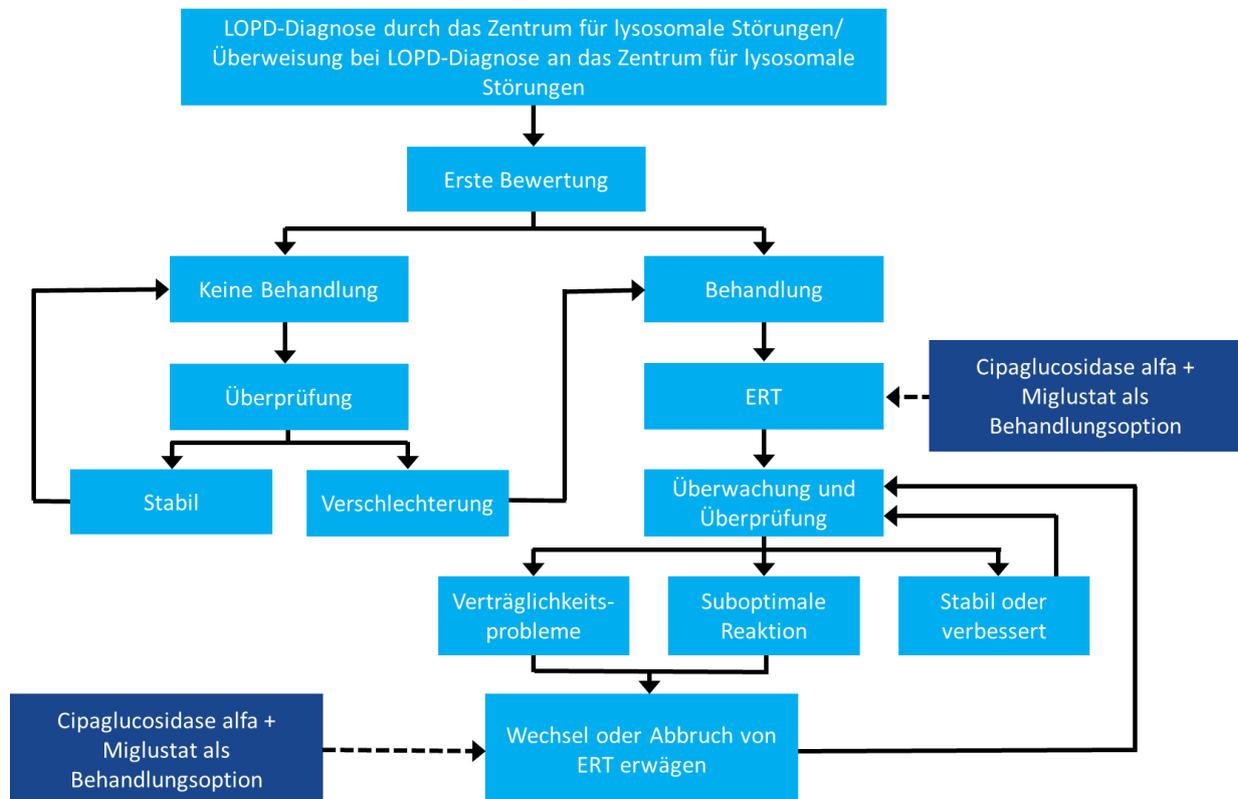
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die Enzymersatztherapie (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 [23]. 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 Europäischen Kommission, wurde jedoch nicht als neuer Wirkstoff angesehen [24]. Diese Therapien substituieren das fehlende Enzym und werden lebenslang alle 2 Wochen intravenös verabreicht [23].

Leitlinien empfehlen eine Einleitung der ERT bei Auftreten der ersten Symptome. Aber auch Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung profitieren von einer Therapie [25]. Für Patienten, die asymptomatisch sind, wird der Beginn einer ERT nicht empfohlen; stattdessen sollten die

Patienten im ersten Jahr alle 6 Monate und danach einmal jährlich auf Anzeichen eines Fortschreitens der Erkrankung – die den Beginn der ERT veranlassen würden – untersucht werden (Abbildung 3-2) [25].



ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); LOPD: Late onset Pompe disease (spät einsetzender Morbus Pompe)

Abbildung 3-2: Allgemeiner Behandlungspfad für Patienten mit Morbus Pompe

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 [26].

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 [27-29]. In der Folge kommt es trotz ERT-Therapie zum fortschreitenden Verlust motorischer Funktionen, einschließlich dem Rückgang der Mobilität, der Atemleistung, der Muskelkraft und der Lebensqualität.

Trotz positiver Effekte der ERT auf Mortalität und Progression der Erkrankung, bleibt die Belastung durch die Krankheit hoch [30].

In einer Studie von Do *et al.*, veröffentlicht 2019, wird die begrenzte Wirksamkeit der ERT auf die folgenden Aspekte zurückgeführt [31]:

- Ineffektive Abgabe (Clearance) von Alglucosidase alfa aus dem Blut: Der größte Teil der rhGAA wird an nicht-muskuläre Gewebe abgegeben, bezeichnet als „Sink-Effekt“. Es erreicht nur eine geringe Menge an Enzym die Skelettmuskulatur. Bei gesunden Personen wird GAA im endoplasmatischen Retikulum exprimiert und anschließend zu den Lysosomen transportiert. Die Wirksamkeit der rhGAA beruht jedoch auf dem Import eines exogenen lysosomalen Enzyms aus dem systemischen Kreislauf. Dieser Prozess ist in der Regel sehr ineffizient und führt zu einem erheblichen Verlust an therapeutischer Wirksamkeit bzw. Menge des Enzyms vor Eintritt in die muskulären Zielzellen.

Dies führt dazu, dass eine signifikant höhere Dosis von Alglucosidase alfa (30- bis 100-fach höher) bei der Behandlung des Morbus Pompe erforderlich ist als bei anderen lysosomalen Erkrankungen [32].

- Begrenzte Phosphorylierung von Alglucosidase alfa: Untersuchungen haben gezeigt, dass bei exogener rhGAA eine bestimmte angelagerte Kohlenhydratstruktur (Glykan) mit einer hohen Anzahl an Mannose-6-Phosphat (M6P) für eine effiziente zelluläre Aufnahme bei Patienten mit Morbus Pompe erforderlich ist [33; 34]. M6P ist eine posttranslationale Modifikation und ermöglicht es dem Protein über einen M6P-Rezeptor effizient in die Zielzelle aufgenommen sowie innerhalb der Zelle in Lysosomen internalisiert zu werden. Alglucosidase alfa fehlen jedoch ausreichende M6P-Reste, was die zelluläre Aufnahme in den Muskeln stark einschränkt.
- rhGAAs sind bei neutralem Blut-pH-Wert instabil, was dazu führt, dass weniger aktives Enzym für die Aufnahme in die Skelettmuskulatur zur Verfügung steht [35].

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 [3; 11]. Eine Veröffentlichung mit Daten von LOPD-Patienten, die seit mindestens 3 Jahren mit ERT behandelt werden, zeigte einen signifikanten Rückgang der forcierten Vitalkapazität (FVC, forced vital capacity) 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 [27].

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.

Seit dem 24.06.2022 ist Avalglucosidase alfa unter dem Markennamen Nexviadyme® in Deutschland zugelassen. Die EMA kam zu dem Schluss, dass Avalglucosidase alfa als modifizierte Version von Alglucosidase alfa, nicht als neuer Wirkstoff angesehen werden kann [24].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cipagluco­sidase alfa

Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat ist eine innovative Zwei-Komponenten-Therapie zur Überwindung von zwei bekannten Einschränkungen der Alglucosidase alfa: suboptimale M6P-Rezeptor-vermittelte zelluläre Aufnahme und Instabilität im Blut.

Cipagluco­sidase alfa kompensiert den Mangel an endogenem GAA-Enzym bei Patienten mit Morbus Pompe. Es hat einen optimierten Gehalt an bis-phosphorylierten N-Glykanen, einschließlich M6P. Dadurch entsteht eine 10-mal höhere Affinität zur Bindung an den Rezeptor [35; 36]. Infolgedessen wird Cipagluco­sidase alfa deutlich besser als Alglucosidase alfa in die erkrankten Muskelzellen aufgenommen und kann demnach auch eine stärkere Wirkung entfalten.

Im Blut (pH 7,4) ist Cipagluco­sidase alfa weniger stabil als im Lysosom (pH 5,2). Miglustat ahmt die terminale Glukose von Glykogen, dem natürlichen Substrat für GAA, nach, so dass es bei 37 °C an Cipagluco­sidase alfa im menschlichen Blut binden kann. Dies erhöht die Schmelztemperatur des aktiven Enzyms, erhöht die strukturelle Stabilität und verhindert die Denaturierung [35].

Die Konzentration von Miglustat liegt über dem Gehalt an Cipagluco­sidase alfa, was eine 1:1-Bindung und Stabilisierung des rekombinanten Enzyms im Kreislaufsystem gewährleistet. Die Bindung von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat ist transient und dissoziiert nach dem Transport in das Lysosom, wo Cipagluco­sidase alfa in die reife, aktive Form umgewandelt wird [37].

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass die Kombination von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat einen effizienteren Wirkmechanismus hat, der durch Folgendes charakterisiert wird:

- Deutlich höhere Mengen an M6P-Oligosaccharidstrukturen
- Bindung von Cipagluco­sidase alfa an den M6P-Rezeptor mit höherer Affinität
- Wesentlich mehr (~ 95 %) Rezeptorbindung von Cipagluco­sidase alfa im Vergleich zu ~ 27 % von Alglucosidase alfa bei äquivalenten Enzymkonzentrationen [38]
- Effizientere zelluläre Aufnahme von Cipagluco­sidase alfa
- Höhere therapeutische Enzym Spiegel im Gewebe nach der Verabreichung durch verbesserte Stabilität bei neutralem pH-Wert
- Erhöhte Plasmaexposition von Cipagluco­sidase alfa in Verbindung mit Miglustat, wobei ein stabileres aktives Enzym für die Aufnahme in Muskelzellen zur Verfügung

steht, was zu einer verbesserten Glykogenreduktion, Muskelfunktion und Pathologie im Vergleich zu Cipagluco­sidase alfa allein führt.

Es besteht nach wie vor ein Bedarf an weiteren Therapieoptionen, um die Erkrankung Morbus Pompe bestmöglich zu kontrollieren, insbesondere auch bei Patienten, die eine Progredienz unter bisheriger Therapie erleiden.

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 erleidet, ist Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat die einzige Therapieoption mit kontrollierten Studiendaten, die das Fortschreiten aufhalten bzw. verzögern kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Indikationsgebiet für Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat umfasst erwachsene Patienten mit LOPD. Epidemiologische Literatur zu Morbus Pompe steht nur in einem sehr begrenzten Umfang zur Verfügung. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass es sich bei Morbus Pompe um eine seltene Erkrankung handelt.

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde am 15.05.2023 eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE sowie eine Hand- und Schneeballsuche im Internet, in den Leitlinien und Literaturverzeichnissen durchgeführt. Die folgende Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über die identifizierten Studien.

Tabelle 3-3: Orientierende Recherche zur Epidemiologie des Morbus Pompe in Deutschland

Quelle	Land / Region	Erhebungsmethode	IOPD	LOPD	Gesamt Pompe
Ausems <i>et al.</i> 1999 [39]	Niederlande	Neugeborenen-screening	1 : 138 000	1 : 57 000	1 : 40 000
Mechtler <i>et al.</i> 2012 [40]	Österreich	Neugeborenen-screening	k. A.	1 : 8 684	k. A.
Wittmann <i>et al.</i> 2012 [41]	Ungarn	Neugeborenen-screening	1 : 5 718	1 : 20 012	1 : 4 400
Bodamer <i>et al.</i> 2017 [42]	USA Illinois	Neugeborenen-screening	1 : 83 231	1 : 18 496	1 : 15 133
	USA Missouri	Neugeborenen-screening	1 : 67 375	1 : 13 475	1 : 11 299
	USA Washington	Neugeborenen-screening	k. A.	1 : 31 000	k. A.
	USA New York	Neugeborenen-screening	1 : 390 000	1 : 13 448	1 : 165 000
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. [43]	Mitteleuropa	Geburtsprävalenz	k. A.	k. A.	1 : 100 000
	Deutschland	ca. 800 Patienten geschätzt ca. 250 klar diagnostizierte Patienten			
EMA OD designation 2018 [44]	Europa	Prävalenz	k. A.	k. A.	3 : 100 000
Orphanet Report Series 2022 [45]	k. A.	Geburtsprävalenz	k. A.	1 : 57 143	1 : 125 000
	Europa	Prävalenz	k. A.	k. A.	3 : 100 000
fett gedruckt: Angabe zur Berechnung verwendet EMA: European Medicines Agency; IOPD: infantile onset Pompe disease k. A.: keine Angabe; LOPD: late onset Pompe disease; USA: United States of America					

Bei den 4 Studien mit Neugeborenen-screensings finden sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von genetischen Mutationen. Die niedrigste berichtete Inzidenz für die Erkrankung fand sich im US-Bundesstaat New York mit 1 : 165 000 Fällen und die höchste Inzidenz wurde in Ungarn mit 1 : 4 400 Fällen berichtet [41; 42]. In Deutschland existiert kein routinemäßiges Screening auf Morbus Pompe für Neugeborene und es ist nicht sicher, ob alle genetisch identifizierten Neugeborenen auch tatsächlich später erkranken und diagnostiziert werden. Daher wird auf Studien mit Neugeborenen-screensings nicht weiter Bezug genommen.

Prävalenz des Morbus Pompe

Aus den Quellen, die eine Prävalenz für Morbus Pompe berichten geht ebenfalls eine große Spannweite hervor. Der Orphanet Report Serie ist zu entnehmen, dass die Prävalenz der

Erkrankung bei 3 : 100 000 Fällen liegt [45]. Dies deckt sich mit den Angaben aus der Orphan Drug Designation der EMA [44]. Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. geht von einer Anzahl von 800 Betroffenen aus, die aber nur zu einem kleineren Teil so schwer betroffen sind, dass sie auffällige Symptome zeigen. Die Anzahl der diagnostizierten Betroffenen in Deutschland beträgt ca. 250 [43]. Bei beiden Angaben bestehen deutliche Unsicherheiten, da die Datenbasis auf denen die Angaben beruhen in beiden Quellen nicht genannt wird.

Es wird hier angenommen, dass mit Angabe einer Spanne die tatsächliche Prävalenz des Morbus Pompe in Deutschland näherungsweise geschätzt werden kann. Diese Spanne beträgt als untere Grenze 250 Patienten [43], was bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands von 84 234 000 im Jahr 2022 [46] einer Prävalenz von 0,3 pro 100 000 Personen entspricht. Die obere Grenze bildet die Angabe aus der Orphanet Report Serie mit 3 Fällen pro 100 000 Personen [45].

Inzidenz des Morbus Pompe

Zur Inzidenz des Morbus Pompe konnte keine genaue Angabe identifiziert werden. Es gibt zwar Publikationen, die über Inzidenzangaben berichten, z. B. Leslie *et al.* 2017 [10], jedoch basieren diese Inzidenzangaben nach einer detaillierten Recherche in den Primärquellen auf Neugeborenen screenings. Daher können diese Angaben nur eine theoretische und mit Sicherheit überschätzte Inzidenz liefern. Grundsätzlich kann die Inzidenz auch mit Hilfe der Prävalenz errechnet werden: $\text{Inzidenz} = \text{Prävalenz} / \text{Erkrankungsdauer}$. Bei diesem Ansatz ergibt sich die Schwierigkeit, dass die Erkrankungsdauer bekannt sein muss. Im Falle des Morbus Pompe, bei dem das Auftreten der Symptome und schließlich die Diagnose hoch variabel sind, ist die Angabe eines typischen Erkrankungsalters wenig aussagekräftig. Hinzu kommt, dass die Lebenserwartung ebenso unterschiedlich ist, vor allem da seit 2006 mit Zulassung der ERT der natürliche Krankheitsverlauf effektiv beeinflusst werden kann. Eine Berechnung basierend auf so großer Unsicherheit erscheint nicht sinnvoll.

Näherungsweise kann jedoch die Geburtsprävalenz herangezogen werden, um eine Größenordnung für die Anzahl der Neuerkrankungen zu erhalten. Bei diesem Ansatz ist als Unsicherheitsfaktor zu beachten, dass die methodische Erhebung dieser Angabe zumeist unklar bleibt. Es können sowohl Neugeborenen screenings als auch retrospektive Beobachtungsstudien die Basis der Geburtsprävalenz bilden.

Aus der Orphanet Report Serie wurden 1 : 125 000 für Morbus Pompe gesamt sowie 1 : 57 143 spezifisch für LOPD entnommen [45].

Tabelle 3-4: Inzidenz des Morbus Pompe

	Angaben zur Berechnung	Fälle pro Jahr
Lebendgeburten in Deutschland (2022) ¹	738 856	
Geburtsprävalenz Pompe gesamt ²	1 : 125 000	6
Geburtsprävalenz LOPD ²	1 : 57 143	13
LOPD: late onset Pompe disease		
¹ Statistisches Bundesamt [47]		
² Orphanet Report Series [45]		

Bezogen auf die Lebendgeburten in Deutschland – beispielhaft für das Jahr 2022 – kann damit eine Spanne von 6 – 13 Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres angegeben werden (Tabelle 3-4).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Epidemiologische Studien zur Änderung der Prävalenz und/oder der Inzidenz des Morbus Pompe über einen definierten Zeitraum konnten im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Da es sich bei Morbus Pompe um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen in den nächsten fünf Jahren nicht zu erwarten. In weiterer Zukunft könnte die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland sowie der Einsatz möglicher Neugeborenen-Screenings bei Veränderungen in der absoluten Zahl der Erkrankten und Neuerkrankten eine Rolle spielen. Dieses wird jedoch aufgrund der Nichtbestimmbarkeit nicht zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren berücksichtigt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cipaglucosidase alfa (in Kombination mit Miglustat)	199 – 2 016	174 – 1 762

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt für die von der Zulassung für Cipaglucosidase alfa umfasste Population der Erwachsenen mit LOPD. Dies stellt auch die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar (siehe Abschnitt 3.2.5).

Die untere Prävalenzgrenze für Patienten mit Morbus Pompe basiert auf Angaben der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V und die obere Grenze bildet die Angabe aus der Orphanet Report Serie (s. Tabelle 3-3) [43; 45]. Die durchgeführten Berechnungsschritte sind in der Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands von 84 243 000 im Jahr 2022 [46] ergibt sich eine geschätzte Spanne der Morbus Pompe-Patienten von 250 – 2 527 Patienten. Werden nur die erwachsenen Patienten für Deutschland angegeben, beträgt die Spanne 210 – 2 122 Patienten.

Die Angaben zur Prävalenz beziehen sich nicht spezifisch auf Patienten mit LOPD sondern auch IOPD-Patienten sind inkludiert. Daher stellen die Angaben zur Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Überschätzung dar. Es ist zwar theoretisch möglich, dass IOPD-Patienten das Erwachsenenalter erreichen, die Wahrscheinlichkeit ist jedoch sehr gering. Auch die Geburtsprävalenz für die infantile Form der Erkrankung ist wesentlich niedriger als für LOPD. Es konnte aus Literaturangaben nicht bestimmt werden, wie hoch der Anteil an IOPD-Patienten ausfällt. Daher wird nach eigener Schätzung ein Anteil von 5 % angenommen und von der kalkulierten Gesamtpopulation abgezogen.

Im Bezugsjahr 2022 waren in Deutschland insgesamt ca. 73 629 888 Personen gesetzlich krankenversichert [48]. Somit liegt der Anteil der gesetzlich Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung (84 243 000 im Jahr 2022 [46]) bei rund 87,4 %. Unter Berücksichtigung des Anteils der Personen in der GKV umfasste die Zielpopulation der erwachsenen Personen mit LOPD in der GKV 174 – 1 762 Patienten.

Tabelle 3-6: Berechnung der Zielpopulation

	Anzahl (n)	Anteil (%)	Prävalenz / Personen	
			untere Grenze	obere Grenze
Bevölkerung DE gesamt (2022) ¹	84 243 000			
Personen ≥ 18 Jahre (2022) ¹	70 745 000			
GKV-Versicherte gesamt (2022) ²	73 629 888			
Anteil GKV Versicherte		87,4 %		
GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre	61 831 130			
Prävalenz Morbus Pompe gesamt pro 100 000 ^{3,4}			0,30	3,00
Personen Morbus Pompe gesamt			250	2 527
Personen Morbus Pompe ≥ 18 Jahre			210	2 122
Personen ≥ 18 Jahre mit LOPD (nach Abzug von ca. 5 % IOPD-Patienten ⁵)			199	2 016
GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre mit LOPD gesamt			174	1 762
DE: Deutschland; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IOPD: infantile onset Pompe disease; k. A.: keine Angabe; LOPD: late onset Pompe disease				
¹ Statistisches Bundesamt Bevölkerungsstand 2022 [46]				
² Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [48]				
³ Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. [43]				
⁴ Orphanet Report Serie [45]				
⁵ eigene Schätzung Amicus				
Quelle: Berechnungsschritte der Zielpopulation [49]				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cipaglucosidase alfa (in Kombination mit Miglustat)	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	erheblich	174 – 1 762

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Cipaglucosidase alfa profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Informationen zum Krankheitsbild und -verlauf sind das Ergebnis eines allgemeinen Literaturüberblicks. Für die epidemiologischen Angaben wurde gezielt in MEDLINE und anderen öffentlich zugänglichen Quellen wie EMA, Orphanet und spezifischen Webseiten gesucht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Rasso, J. 2016. Abbau von Glykogen. In: Rasso, J., Hauser, K., Deutzmann, R. & Netzker, R. (eds.) *Duale Reihe Biochemie*. 4. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2023. ICD-10-GM Version 2023.
3. Kishnani, P. S., Steiner, R. D., Bali, D., Berger, K., Byrne, B. J., Case, L. E., Crowley, J. F., Downs, S., Howell, R. R., Kravitz, R. M., Mackey, J., Marsden, D., Martins, A. M., Millington, D. S., Nicolino, M., O'Grady, G., Patterson, M. C., Rapoport, D. M., Slonim, A., Spencer, C. T., Tiff, C. J. & Watson, M. S. 2006. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet. Med.*, 8, 267-88.
4. Kroos, M., Hoogeveen-Westerveld, M., van der Ploeg, A. & Reuser, A. J. 2012. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 160c, 59-68.
5. Roig-Zamboni, V., Cobucci-Ponzano, B., Iacono, R., Ferrara, M. C., Germany, S., Bourne, Y., Parenti, G., Moracci, M. & Sulzenbacher, G. 2017. Structure of human lysosomal acid α -glucosidase—a guide for the treatment of Pompe disease. *Nature Communications*, 8, 1111.
6. NCBI Gene 2023. GAA alpha glucosidase [Homo sapiens].
7. Cabello, J. & Marsden, D. 2016. Pompe disease: Clinical perspectives. *Orphan Drugs: Research and Reviews*, Volume 7, 1-10.
8. Peruzzo, P., Pavan, E. & Dardis, A. 2019. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Annals of translational medicine*, 7, 278.
9. Kohler, L., Puertollano, R. & Raben, N. 2018. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*, 15, 928-42.
10. Leslie, N. & Bailey, L. 2017. Pompe Disease In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Stephens, K. & Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle.

11. Winkel, L. P., Hagemans, M. L., van Doorn, P. A., Loonen, M. C., Hop, W. J., Reuser, A. J. & van der Ploeg, A. T. 2005. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J. Neurol.*, 252, 875–84.
12. Löscher, W. & Wanschitz, J. 2016. Morbus Pompe. <https://oegpb.at/2016/11/21/morbus-pompe/>.
13. Güngör, D., Kruijshaar, M. E., Plug, I., D'Agostino, R. B., Hagemans, M. L., van Doorn, P. A., Reuser, A. J. & van der Ploeg, A. T. 2013. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J. Rare Dis.*, 8, 49.
14. Park, K. S. 2021. Carrier frequency and predicted genetic prevalence of Pompe disease based on a general population database. *Mol Genet Metab Rep*, 27, 100734.
15. Taverna, S., Cammarata, G., Colomba, P., Sciarrino, S., Zizzo, C., Francofonte, D., Zora, M., Scalia, S., Brando, C., Curto, A. L., Marsana, E. M., Olivieri, R., Vitale, S. & Duro, G. 2020. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*, 12, 15856–74.
16. Schüller, A., Kornblum, C., Deschauer, M., Vorgerd, M., Schrank, B., Mengel, E., Lukacs, Z., Gläser, D., Young, P., Plöckinger, U. & Schoser, B. 2013. [Diagnosis and therapy of late onset Pompe disease]. *Nervenarzt*, 84, 1467-72.
17. Hagemans, M. L., Janssens, A. C., Winkel, L. P., Sieradzan, K. A., Reuser, A. J., Van Doorn, P. A. & Van der Ploeg, A. T. 2004. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology*, 63, 1688-92.
18. Lukacs, Z., Nieves Cobos, P., Wenninger, S., Willis, T. A., Guglieri, M., Roberts, M., Quinlivan, R., Hilton-Jones, D., Evangelista, T., Zierz, S., Schlotter-Weigel, B., Walter, M. C., Reilich, P., Klopstock, T., Deschauer, M., Straub, V., Müller-Felber, W. & Schoser, B. 2016. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology*, 87, 295–8.
19. Chu, Y. P., Sheng, B., Lau, K. K., Chan, H. F., Kam, G. Y., Lee, H. H. & Mak, C. M. 2016. Clinical manifestation of late onset Pompe disease patients in Hong Kong. *Neuromuscul. Disord.*, 26, 873–9.
20. McIntosh, P., Austin, S., Sullivan, J., Bailey, L., Bailey, C., Viskochil, D. & Kishnani, P. S. 2017. Three cases of multi-generational Pompe disease: Are current practices missing diagnostic and treatment opportunities? *Am. J. Med. Genet. A*, 173, 2628–34.
21. Davison, J. E. 2020. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *Journal of mother and child*, 24, 3-8.
22. Goldstein, J. L., Young, S. P., Changela, M., Dickerson, G. H., Zhang, H., Dai, J., Peterson, D., Millington, D. S., Kishnani, P. S. & Bali, D. S. 2009. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve*, 40, 32-6.

23. Sanofi B.V. Fachinformation Myozyme[®] - Stand: 05/2023.
24. European Medicines Agency (EMA) 2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) summary of opinion (Nexviadyme).
25. 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.
26. Güngör, D., de Vries, J. M., Hop, W. C., Reuser, A. J., van Doorn, P. A., van der Ploeg, A. T. & Hagemans, M. L. 2011. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J. Rare Dis.*, 6, 34.
27. Gutschmidt, K., Musumeci, O., Díaz-Manera, J., Chien, Y. H., Knop, K. C., Wenninger, S., Montagnese, F., Pugliese, A., Tavilla, G., Alonso-Pérez, J., Hwu, P. W., Toscano, A. & Schoser, B. 2021. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J. Neurol.*, 1-11.
28. 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., Laforêt, P. & van der Beek, N. 2019. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology*, 93, e1756-e67.
29. Semplicini, C., De Antonio, M., Taouagh, N., Béhin, A., Bouhour, F., Echaniz-Laguna, A., Magot, A., Nadaj-Pakleza, A., Orlikowski, D., Sacconi, S., Salort-Campana, E., Solé, G., Tard, C., Zagnoli, F., Hogrel, J. Y., Hamroun, D. & Laforêt, P. 2020. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 43, 1219-31.
30. Schoser, B., Bilder, D. A., Dimmock, D., Gupta, D., James, E. S. & Prasad, S. 2017. The humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. *BMC Neurol.*, 17, 202.
31. Do, H. V., Khanna, R. & Gotschall, R. 2019. Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. *Annals of translational medicine*, 7, 291.
32. Kishnani, P. S., Beckemeyer, A. A. & Mendelsohn, N. J. 2012. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 160c, 1–7.
33. Reuser, A. J., Kroos, M. A., Ponne, N. J., Wolterman, R. A., Loonen, M. C., Busch, H. F., Visser, W. J. & Bolhuis, P. A. 1984. Uptake and stability of human and bovine acid

- alpha-glucosidase in cultured fibroblasts and skeletal muscle cells from glycogenosis type II patients. *Exp. Cell Res.*, 155, 178-89.
34. Van der Ploeg, A. T., Loonen, M. C., Bolhuis, P. A., Busch, H. M., Reuser, A. J. & Galjaard, H. 1988. Receptor-mediated uptake of acid alpha-glucosidase corrects lysosomal glycogen storage in cultured skeletal muscle. *Pediatr. Res.*, 24, 90-4.
 35. Xu, S., Lun, Y., Frascella, M., Garcia, A., Soska, R., Nair, A., Ponery, A. S., Schilling, A., Feng, J., Tuske, S., Valle, M. C. D., Martina, J. A., Ralston, E., Gotschall, R., Valenzano, K. J., Puertollano, R., Do, H. V., Raben, N. & Khanna, R. 2019. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. *JCI Insight*, 4.
 36. Tong, P. Y. & Kornfeld, S. 1989. Ligand interactions of the cation-dependent mannose 6-phosphate receptor: comparison with the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. *J. Biol. Chem.*, 264, 7970-5.
 37. Selvan, N., Mehta, N., Venkateswaran, S., Brignol, N., Graziano, M., Sheikh, M. O., McAnany, Y., Hung, F., Madrid, M., Krampetz, R., Siano, N., Mehta, A., Brudvig, J., Gotschall, R., Weimer, J. M. & Do, H. V. 2021. Endolysosomal N-glycan processing is critical to attain the most active form of the enzyme acid alpha-glucosidase. *J. Biol. Chem.*, 296, 100769.
 38. Lun, Y., Xu, S., Soska, R., Nair, A., Frascella, M., Garcia, A., Ponery, A., Feng, J., Della Valle, C. & Gotschall, R. A novel recombinant human acid alpha-glucosidase, ATB200, co-administered with a pharmacological chaperone, leads to greater substrate reduction and improvement in Pompe disease-relevant markers compared to alglucosidase alfa in Gaa KO mice. *Neuromuscul. Disord.*, 2018. PERGAMON-ELSEVIER SCIENCE LTD THE BOULEVARD, LANGFORD LANE, KIDLINGTON ..., S136-S.
 39. Ausems, M. G., Verbiest, J., Hermans, M. P., Kroos, M. A., Beemer, F. A., Wokke, J. H., Sandkuijl, L. A., Reuser, A. J. & van der Ploeg, A. T. 1999. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur. J. Hum. Genet.*, 7, 713-6.
 40. Mechtler, T. P., Stary, S., Metz, T. F., De Jesús, V. R., Greber-Platzer, S., Pollak, A., Herkner, K. R., Streubel, B. & Kasper, D. C. 2012. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*, 379, 335-41.
 41. Wittmann, J., Karg, E., Turi, S., Legnini, E., Wittmann, G., Giese, A. K., Lukas, J., Gölnitz, U., Klingenhäger, M., Bodamer, O., Mühl, A. & Rolfs, A. 2012. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. *JIMD reports*, 6, 117-25.
 42. Bodamer, O. A., Scott, C. R. & Giugliani, R. 2017. Newborn Screening for Pompe Disease. *Pediatrics*, 140, S4-s13.
 43. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM) 2022. Morbus Pompe.

44. European Medicines Agency (EMA) 2018. Public summary of opinion on orphan designation *Recombinant human acid alpha-glucosidase for the treatment of glycogen storage disease type II (Pompe's disease)*.
45. Orphanet Report Series 2022. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data.
46. Statistisches Bundesamt 2023. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.
47. Statistisches Bundesamt 2023. Lebendgeborene 2022 (vorläufige Daten).
48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand -Jahresdurchschnitt 2022.
49. Amicus Therapeutics 2023. Berechnungsschritte der Zielpopulation.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der

Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Kontinuierlich, 20 mg/kg alle 2 Wochen	26,1 ^a	1
Miglustat (OPFOLDA®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Kontinuierlich, 4 Hartkapseln, alle 2 Wochen	26,1 ^a	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alglucosidase alfa (Myozyme®) Lyophilisat für ein	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe (saure α -	Kontinuierlich, 20 mg/kg alle 2 Wochen	26,1 ^a	1

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Glucosidase [GAA]-Mangel)			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: GAA: acid α-glucosidase (saure α-Glucosidase) kg: Kilogramm; mg: Milligramm; LOPD: Late onset Pompe disease a: Es wurde jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cipaglucosidase alfa unter dem Handelsnamen POMBILITI[®] 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der entsprechenden Fachinformation [1] entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung von Cipaglucosidase alfa (POMBILITI[®]) sieht eine Applikation alle 2 Wochen als Infusion mit 20 mg/kg Körpergewicht vor. Zusätzlich werden alle 2 Wochen 260 mg Miglustat (OPFOLDA[®]) oral eingenommen [2]. Die Therapiedauer ist gemäß Fachinformationen nicht beschränkt, sodass sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 26,1 Behandlungen pro Jahr ergeben (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1 Behandlungen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa (Myozyme[®]) sieht eine Applikation alle 2 Wochen als Infusion mit 20 mg/kg Körpergewicht vor. Die Therapiedauer ist gemäß Fachinformation nicht beschränkt, sodass sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 26,1 Behandlungen pro Jahr ergeben (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1 Behandlungen). Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Kontinuierlich, 20 mg/kg alle 2 Wochen	26,1 ^a (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1)
Miglustat (OPFOLDA®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Kontinuierlich, 4 Hartkapseln oral, alle 2 Wochen	26,1 ^a (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alglucosidase alfa (Myozyme®) Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel)	Kontinuierlich, 20 mg/kg alle 2 Wochen	26,1 ^a (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: GAA: acid α-glucosidase (saure α-Glucosidase) kg: Kilogramm; mg: Milligramm; LOPD: Late onset Pompe disease a: Es wurde jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	26,1 ^a (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1)	1 540 mg (Infusion iv, 20 mg/kg)	1 575 mg (15 x 105 mg)	1 575 mg x 26,1 ^a Behandlungstage/Jahr = 41 108 mg/Jahr
Miglustat (OPFOLDA®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	26,1 ^a (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1)	260 mg (4 x 1 Hartkapseln á 65 mg)	260 mg (4 x 1 Hartkapseln á 65 mg)	260 mg x 26,1 ^a Behandlungstage/Jahr = 6 786 mg/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alglucosidase alfa (Myozyme®) Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel)	26,1 ^a (365 Tage/ (7 x 2) = 26,1)	1 540 mg (Infusion iv, 20 mg/kg)	1 550 mg (31 x 50 mg)	1 550 mg x 26,1 ^a Behandlungstage/Jahr = 40 455 mg/Jahr
Abkürzungen: GAA: acid α -glucosidase (saure α -Glucosidase); kg: Kilogramm; mg: Milligramm; LOPD: Late onset Pompe disease a: Es wurde jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Cipagluco­sidase alfa (POMBILITI®) in Kombination mit Miglustat (OPFOLDA®) wird auf die in der Fachinformation angegebene Dosierungsempfehlung zurückgegriffen [1]. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht wurde das durchschnittliche Körpermaß von 77,0 kg aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017“ zugrunde gelegt [4]. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die weiblichen und männlichen Körpermaße nicht differenziert herangezogen wurden. Durch die kontinuierliche Anwendung von 20 mg/kg Körpergewicht für Cipagluco­sidase alfa (POMBILITI®) alle zwei Wochen und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg ergibt sich rechnerisch eine Dosis pro Gabe von 1 540 mg ($77 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = 1 540 \text{ mg}$). Unter Beachtung des anfallenden Verwurfs sind daher für jeden Behandlungstag 15 Durchstechflaschen à 105 mg einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt bei 41 108 mg ($15 \times 105 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage} = 41 108 \text{ mg}$). Für Miglustat (OPFOLDA®) errechnet sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6 786 mg ($260 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage} = 6 786 \text{ mg}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zVT Alglucosidase alfa (Myozyme®) wird auf die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation zurückgegriffen [3]. Zur Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurde das durchschnittliche Körpermaß von 77,0 kg aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017“ zugrunde gelegt [4]. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die weiblichen und männlichen Körpermaße nicht differenziert herangezogen wurden. Mittels der kontinuierlichen Anwendung von 20 mg/kg Körpergewicht Alglucosidase alfa (Myozyme®) alle zwei Wochen und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg errechnet sich eine Dosis pro Patient pro Behandlungstag von 1 540 mg ($77 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = 1 540 \text{ mg}$). Unter Beachtung des anfallenden Verwurfs sind daher für jeden Behandlungstag 31 Durchstechflaschen à 50 mg einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient liegt somit bei 40 455 mg ($31 \times 50 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage} = 40 455 \text{ mg}$).

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) (105 mg; 25 Einheiten pro Packung) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	42.322,21 € (PZN:18106561)	38.182,37 € [2,00 € ¹ ; 4.137,84 € ²]
Miglustat (OPFOLDA®) (65 mg; 24 Einheiten pro Packung) Hartkapsel	1.411,64 € (PZN:18106526)	1.276,73 € [2,00 € ¹ ; 132,91 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Alglucosidase alfa (Myozyme®) (50 mg; 25 Einheiten pro Packung) Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	18.306,72 € (PZN:4796591)	16.513,45 € [2,00 € ¹ ; 1.791,27 € ²]
Abkürzungen: mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag) b: Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (Herstellerabschlag) Stand Lauer-Tabax: 01.06.2023 [5]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Darreichungsform, Packungsgröße und Wirkstärke, sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe[®] mit Stand vom 01.06.2023 entnommen [5].

Die Angaben der Kosten pro Packung auf Basis des AVP sind unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V bzw. § 130a Abs. 1b SGB V (Apothekenrabatt und Herstellerrabatt) in Tabelle 3-11 errechnet worden. Das zu bewertende Arzneimittel Cipaglucoxidase alfa (POMBILITI[®]) hat einen AVP von 42.322,21 € pro Packung mit 25 Einheiten inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V bzw. § 130a Abs. 1b SGB V abgezogen. Demnach ergeben sich bei einem AVP von 42.322,21 € pro Packung mit 25 Einheiten, dem Apothekenrabatt von 2,00 € sowie dem Herstellerabschlag von 12 % Kosten in Höhe von 38.182,37 €. Das in Kombination gegebene Präparat Miglustat (OPFOLDA[®]) hat einen Apothekenverkaufspreis von 1.411,64 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer bei 24 Einheiten pro Packung. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V bzw. § 130a Abs. 1b SGB V abgezogen. Demnach ergeben sich bei einem AVP von 1.411,64 €, dem Apothekenrabatt von 2,00 € sowie dem Herstellerabschlag von 12 % Kosten in Höhe von 1.276,73 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben der Kosten pro Packung auf Basis des AVP sind unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V bzw. § 130a Abs. 1b SGB V (Apothekenrabatt und Herstellerrabatt) in Tabelle 3-11 errechnet worden. Die zVT Alglucosidase alfa (Myozyme[®]) hat einen Apothekenverkaufspreis inklusive 19 % Mehrwertsteuer von 18.306,72 € pro Packung mit 25 Einheiten. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V bzw. § 130a Abs. 1b SGB V abgezogen. Demnach ergeben sich bei einem AVP von 18.306,72 € pro Packung mit 25 Einheiten, dem Apothekenrabatt von 2,00 € sowie dem Herstellerabschlag von 12 % Kosten in Höhe von 16.513,45 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Infusion intravenös GOP 02100	1	26,1
Miglustat (OPFOLDA®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alglucosidase alfa (Myozyme®) Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel)	Infusion intravenös GOP 02100	1	26,1
		Ambulante Betreuung 4h GOP 01511	1	26,1
Abkürzungen: GAA: acid α -glucosidase (saure α -Glucosidase); GOP: Gebührenordnungsposition. LOPD: Late onset Pompe disease				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) ist bei fachgemäßer Verwendung die Herstellung einer Infusionslösung notwendig. Demnach ist die GOP 02100 „Infusion intravenös“ je Behandlung berechnungsfähig. Hierdurch ergeben sich basierend auf den 26,1 Behandlungen pro Jahr 26,1 notwendige Herstellungen von Infusionslösungen als zusätzliche GKV-Leistungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Alglucosidase alfa (Myozyme®) ist bei fachgemäßer Verwendung die Herstellung einer Infusionslösung notwendig. Demnach ist die GOP 02100 „Infusion intravenös“ je Behandlung berechnungsfähig. Hierdurch ergeben sich basierend auf den 26,1 Behandlungen pro Jahr 26,1 notwendige Herstellungen von Infusionslösungen als zusätzliche GKV-Leistungen. Zudem ist eine ambulante Betreuung notwendig. Demnach ist die GOP 01511 je Behandlung berechnungsfähig. Hierbei ergeben sich bei den notwendigen 26,1 Behandlungen pro Jahr 26,1 notwendige ambulante Betreuungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Infusion intravenös GOP 02100	7,70 €
Ambulante Betreuung 4h GOP 01511	100,21 €
Abkürzungen: GOP: Gebührenordnungsposition	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zu den notwendigen GKV-Leistungen wurden der entsprechenden Fachinformation von Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) entnommen [1]. Die Kosten ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog 2. Quartal 2023 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 13.04.2023) [6].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zu den notwendigen GKV-Leistungen wurden der entsprechenden Fachinformation von Alglucosidase alfa (Myozyme®) entnommen [3]. Die Kosten ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog 2. Quartal 2023 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 13.04.2023) [6].

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Infusion intravenös GOP 02100	200,97 € (26,1 Behandlungen x 7,70 €)
Miglustat (OPFOLDA®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alglucosidase alfa (Myozyme®) Lyophilisat für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe (saure α -Glucosidase [GAA]-Mangel)	Infusion intravenös GOP 02100	200,97 € (26,1 Behandlungen x 7,70 €)
		Ambulante Betreuung 4h GOP 01511	2.615,48 € (26,1 Behandlungen x 100,21 €)
Abkürzungen: GAA: acid α -glucosidase (saure α -Glucosidase); GOP: Gebührenordnungsposition; LOPD: Late onset Pompe disease			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cipaglucosidase alfa (POMBILITI®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α-Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	597.935,91 €	200,97 €	Nicht zutreffend	598.136,88 €
Miglustat (OPFOLDA®) Hartkapsel	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure α-Glucosidase [GAA]-Mangel) der späten Verlaufsform (late onset Pompe disease, LOPD)	5.553,77 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	5.553,77 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
(Alglucosidase alfa (Myozyme®) Lyophilisat für ein Konzentrat zur	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit Morbus Pompe (saure	534.441,30 €	2.816,45 €	Nicht zutreffend	537.257,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Herstellung einer Infusionslösung	α -Glucosidase [GAA]-Mangel)				
Abkürzungen: GAA: acid α -glucosidase (saure α -Glucosidase); LOPD: Late onset Pompe disease Berechnungsschritte können in folgender Quelle detailliert nachvollzogen werden [7]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation ist Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat zur langfristigen Enzymersatztherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD indiziert [1]. Leitlinien empfehlen eine Einleitung der ERT bei Auftreten der ersten Symptome [8]. In Deutschland ist seit 2006 die Alglucosidase alfa in der genannten Indikation zugelassen. Aus einer 2014 veröffentlichten Umfrage unter Pompe-Patienten in Deutschland zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der Befragung 84 % der Patienten (49/57) eine ERT erhielten [9]. Jeweils 6,6 % gaben an, eine ERT-Therapie unterbrochen bzw. nie eine erhalten zu haben.

Aus Verordnungsdaten der GKV geht hervor, dass der absolute Verbrauch der Alglucosidase alfa seit dem Jahr 2018 anstieg [10].

Tabelle 3-16: Verordnungen von Tagesdosen in DDD zur Behandlung des Morbus Pompe

Arzneimittel	Verordnete DDD			Daten für das Jahr 2021
	Daten für das Jahr 2018	Daten für das Jahr 2019	Daten für das Jahr 2020	
Alglucosidase alfa (Myozyme®)	80 100 000	86 800 000	94 600 000	103 500 000
Quelle: [10] Abkürzung: DDD: Defined Daily Dose				

Kontraindikationen

Bei lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile wenn eine Reexposition nicht erfolgreich war, bzw. einer Gegenanzeige für Miglustat ist die Behandlung mit Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat kontraindiziert [1]. Zu den in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteilen gehören:

Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)

Citronensäure-Monohydrat (E 330)

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

Polysorbat 80 (E 433)

Belastbare Aussagen, wie viele Patienten von den Kontraindikationen betroffen sind, lassen sich nicht angeben. Daher sind keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat abschätzbar.

Therapieabbrüche

In der Studie PROPEL brachen 4,8 % der Patienten (6/125) die Studie ab [11]. Es kann nicht mit einer bedeutsamen Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen gerechnet werden.

Ambulant versus stationär

Die Behandlung von Morbus Pompe-Patienten mittels ERT erfolgt i. d. R. ambulant. Bei Cipaglusidase alfa ist ebenfalls von einer primär ambulanten Versorgung auszugehen.

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

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Es wurden Informationen aus den folgenden Quellen herangezogen:

- Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT
- Angaben aus der aktuellen Version der Lauer-Taxe [01.06.2023]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Amicus Therapeutics Fachinformation POMBILITI® - Stand: 03/2023.
2. European Medicines Agency (EMA) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels OPFOLDA® - Stand: 06/2023.
3. Sanofi B.V. Fachinformation Myozyme® - Stand: 05/2023.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2018 Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017 (Größe in m, Gewicht in kg).

5. Lauer-Fischer GmbH 2023. *LAUER TAXE® Online 4.0*. [Online]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com>.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023 Stand: 2. Quartal 2023. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).
7. Amicus Therapeutics 2023. Berechnungsschritte Kosten.
8. 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.
9. Karabul, N., Skudlarek, A., Berndt, J., Kornblum, C., Kley, R. A., Wenninger, S., Tiling, N., Mengel, E., Plockinger, U., Vorgerd, M., Deschauer, M., Schoser, B. & Hanisch, F. 2014. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD reports*, 17, 53-61.
10. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiO) 2023. PharMaAnalyst Abfrage für die Jahre 2018-2021.
11. Amicus Therapeutics 2021. Clinical Study Report ATB200-03 (PROPEL).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen [1].

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 α -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.

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.

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 Cipagluco­sidase 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 Cipagluco­sidase 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 Cipaglucoxidase-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 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 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.

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien sind in Tabelle 3-17 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 3-17: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Cipaglucosidase alfa-behandelten Patienten

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktische Reaktion ^{‡1}
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl*, Tremor, Somnolenz*, Dysgeusie
	Gelegentlich	Gleichgewichtsstörung, Brennen*, Migräne ⁴ , Parästhesie*, Präsynkope*
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie ⁶
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 ⁷ , Flatulenz, Bauch aufgetrieben, Erbrechen
	Gelegentlich	Dyspepsie*, ösophageale Schmerzen*, Ösophagusspasmus, orale Beschwerden*, orale Schmerzen, geschwollene Zunge*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Urtikaria ³ , Ausschlag ² , 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 ⁵
	Gelegentlich	Fluktuation der Körpertemperatur*, Lymphozytenzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe	Gelegentlich	Hautabschürfung*

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
bedingte Komplikationen		
<p>* Nur für Cipaglucoisidase alfa berichtet</p> <p>‡ Siehe „infusionsassoziierte Reaktionen“ unten.</p> <p>¹ Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktion und anaphylaktoide Reaktion sind unter Anaphylaxie zusammengefasst.</p> <p>² Ausschlag, erythematöser Hautausschlag und makulöser Hautausschlag werden unter Ausschlag zusammengefasst.</p> <p>³ Urtikaria, Nesselausschlag und mechanische Urtikaria werden unter Urtikaria zusammengefasst.</p> <p>⁴ Migräne und Migräne mit Aura werden unter Migräne zusammengefasst.</p> <p>⁵ Hypertonie und Blutdruck erhöht werden unter Blutdruck erhöht zusammengefasst.</p> <p>⁶ Tachykardie und Sinustachykardie werden unter Tachykardie zusammengefasst.</p> <p>⁷ 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 Cipaglucoisidase 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 Cipaglucoisidase alfa und Miglustat die schwerwiegende Nebenwirkung Anaphylaxie auf (geprägt von generalisiertem Pruritus, Dyspnoe und Hypotonie). 1,3 % der mit Cipaglucoisidase 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 Cipaglucoisidase 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 Cipaglucoisidase alfa behandelten Teilnehmern stabil (83,1 % zu Studienbeginn und 74,1 % beim letzten Studienbesuch).

Die Mehrzahl der mit Cipaglucoisidase 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 Cipaglucoisidase alfa oder mit Alglucoisidase 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.

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 Cipaglucoisidase 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.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem EPAR entnommen [3].

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Tabelle 3-18: Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Infusionsbedingte Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeits- und anaphylaktischer Reaktionen mit oder ohne Entwicklung von IgG- und IgE-Antikörpern	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, und 4.8; • Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4; • Gemäß der Fachinformation (Abschnitt 4.3) und der Packungsbeilage (Abschnitt 2) ist die Behandlung kontraindiziert bei Patienten mit lebensbedrohlichen IARs (z. B. Anaphylaxie und schwere Hautreaktionen) auf den 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Erkennung von Signalen: <ul style="list-style-type: none"> • Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • ATB200-02; • ATB200-07;

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe in der Vorgeschichte, wenn eine erneute Verabreichung nicht erfolgreich war;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß der Fachinformation (Abschnitt 4.2) sollte die Prämedikation von Patienten, die von einer anderen ERT auf Pombiliti in Kombination mit Miglustat umgestellt wurden, bei Beginn von Pombiliti fortgesetzt werden; • Wie in der Packungsbeilage (Abschnitt 2) angegeben, werden die Patienten angewiesen, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Anzeichen von Nebenwirkungen oder allergischen Ereignissen bemerken; wie in Abschnitt 4 aufgeführt; • Empfehlungen zur Behandlung von IARs, einschließlich Überempfindlichkeits- und anaphylaktischen Reaktionen werden in der Fachinformation gegeben, einschließlich Reduzierung der Infusionsrate oder Abbruch der Infusion, Anleitung zur Wiederaufnahme oder erneuten Initiierung, Empfehlungen zur Korrekturbehandlung und Prämedikation sowie Ausstattung zur kardiopulmonalen Reanimation <p>Weitere routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen jenseits der Produktinformationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig. <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für die Heiminfusion; • Leitfaden für Patienten/Betreuer einschließlich eines Infusionstagebuchs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektives beobachtendes Register.
Immunkomplexbedingte Reaktion	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß der Fachinformation (Abschnitt 4.4) sollten Patienten auf klinische Anzeichen und Symptome systemischer immunkomplexbedingter Reaktionen überwacht werden. • Empfehlungen zur Behandlung von immunkomplexbedingten Reaktionen werden in der Fachinformation gegeben 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Signalentdeckung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATB200-02; • ATB200-07;

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>(Abschnitt 4.4), einschließlich Absetzen von Pombiliti in Kombination mit Miglustat und geeigneter medizinischer Behandlung.</p> <p>Weitere routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen jenseits der Produktinformationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektives beobachtendes Register.
Medikationsfehler bei der Heiminfusion	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 6.6; • Packungsbeilage Abschnitt 3; • Gemäß der Fachinformation (Abschnitt 4.2) sollte die Behandlung durch medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung des Morbus Pompe überwacht werden; • Gemäß der Fachinformation (Abschnitt 4.2) können Heiminfusionen für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusionen gut vertragen und seit einigen Monaten keine moderaten oder schweren IARs aufweisen. Empfehlungen zur Entscheidung über den Wechsel zu Heiminfusionen sind in der Fachinformation (Abschnitt 4.2) beschrieben. • Gemäß der Fachinformation (Abschnitt 4.4) müssen Patienten, die bei der Heiminfusion Anaphylaxie oder schwere allergische Reaktionen erleben und ihre Behandlung fortsetzen, ihre nächsten Infusionen in einer klinischen Umgebung erhalten, die mit solchen medizinischen Notfällen umgehen kann. • Die Fachinformation (Abschnitt 6.6) enthält detaillierte Anweisungen zur Zubereitung des Arzneimittels (einschließlich Dosierungsberechnung, Tätigkeiten vor der Rekonstitution, Rekonstitution des Lyophilisats, Verdünnung und Vorbereitung des Infusionsbeutels sowie Vorbereitung zur Verabreichung). 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Signalentdeckung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATB200-02; • ATB200-07; • Prospektives beobachtendes Register.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Behandlung von IARs, einschließlich Überempfindlichkeits- und anaphylaktischen Reaktionen, werden in der Fachinformation gegeben. <p>Weitere routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen jenseits der Produktinformationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig. <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für die Heiminfusion; • Leitfaden für Patienten/Betreuer, einschließlich eines Infusions-Tagebuchs. 	
<p>Fehlende Informationen: Verwendung bei schwangeren und stillenden Frauen</p>	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3; • Packungsbeilage Abschnitt 2; • Empfehlungen zur Anwendung bei schwangeren Frauen und bei stillenden Frauen finden sich in der Fachinformation (Abschnitt 4.6) und der Packungsbeilage (Abschnitt 2); • Gemäß der Fachinformation (Abschnitt 4.6) und der Packungsbeilage (Abschnitt 2) wird empfohlen, dass weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden vor, während und bis zu 4 Wochen nach Absetzen von Pombiliti in Kombination mit Miglustat anwenden sollen; • Gemäß der Packungsbeilage (Abschnitt 2) sollte Pombiliti während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, und Patientinnen werden angewiesen, ihrem Arzt mitzuteilen, ob sie schwanger sind, schwanger sein könnten oder eine Schwangerschaft planen; • Gemäß der Packungsbeilage (Abschnitt 2) sollte Pombiliti in Kombination mit Miglustat bei stillenden Frauen nicht verwendet werden, und Patientinnen werden angewiesen, ihrem Arzt mitzuteilen, ob sie stillen. 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Signalentdeckung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektives beobachtendes Register.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Weitere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen jenseits der Produktinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig. 	
Fehlende Informationen: Langzeitverwendung (> 24 Monate)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Keine. Weitere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen jenseits der Produktinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtig. 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Signalentdeckung hinaus: <ul style="list-style-type: none"> • Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • ATB200-02; • ATB200-07; • Prospektives beobachtendes Register.
Abkürzungen: IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G [3]		

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Schulungsmaterialien für die Heiminfusion

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss Inhalt und Format des Schulungsmaterials für die Verwendung von Pombiliti zur Heiminfusion, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien für die Verwendung von Pombiliti zur Heiminfusion sollen einen Leitfaden für den Umgang mit dem Risiko infusionsassoziierter Reaktionen bieten, einschließlich allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Verabreichung zuhause.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Pombiliti vermarktet wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten/Betreuern, bei denen erwartet wird, dass sie Pombiliti verordnen, abgeben und/oder anwenden, die folgenden Schulungsunterlagen zugänglich sind bzw. sie diese erhalten:

- Leitfaden für die Heiminfusion für medizinisches Fachpersonal
- Leitfaden für Patienten/Betreuer, einschließlich Infusionstagebuch

Der Leitfaden für die Heiminfusion soll folgende Schlüsselemente enthalten:

- Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung von Pombiliti, einschließlich aller Schritte der Vorbereitung, Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung;
- Anleitung zur medizinischen Beurteilung des Patienten vor der Verabreichung der Infusion zu Hause;
- Informationen über Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit IARs und empfohlene Maßnahmen für den Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), wenn Symptome auftreten.

Der Leitfaden für Patienten/Betreuer soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Informationen über Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit IARs und empfohlene Maßnahmen für den Umgang mit UAWs, wenn Symptome auftreten.
- Ein Infusionstagebuch, das zur Aufzeichnung der Infusionen und zur Dokumentation aller produktbezogenen IARs, einschließlich allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen vor, während oder nach der Infusion verwendet werden kann.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation, dem EPAR oder dem Risk Management Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf Informationen aus der Fachinformation des Arzneimittels und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Die Angaben zum Risk-Management-Plan sind dem Bewertungsbericht der EMA entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Amicus Therapeutics Fachinformation POMBILITI® - Stand: 03/2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Summary of Product Characteristics Cipaglucoxidase alfa.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment report Pombiliti - EMA/CHMP/794395/2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung

des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Infusion	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 Cipagluco­sidase-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 werden 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 abbrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4	Ja
	Heiminfusion	Eine Heiminfusion von Cipagluco­sidase alfa kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusionen gut vertragen und bei denen seit	Ja

		<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Cipaglucoxidase-alfa-Infusionen unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von 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 	
--	--	--	--

		<p>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 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</p>	
--	--	--	--

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation entspricht dem 20.03.2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Im EBM sind bereits Gebührenpositionen für: "Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern und/oder Alglucosidase alfa oder Avalglucosidase alfa bei Morbus Pompe und/oder nach subkutaner Injektion von Trastuzumab" für die Indikation Morbus Pompe aufgeführt (EBM-Ziffer 01510 bis 01512). Mit den in Tabelle 3-11 angegebenen Infusionszeiten sind die entsprechenden EBM-Ziffern 01510 bis 01512 zwingend erforderliche ärztliche Leistungen bei der Behandlung von Morbus Pompe mit Cipaglucoisidase alfa (POMBILITI®), dementsprechend müssen die EBM-Ziffern 01510 bis 01512 um die Behandlung mit Cipaglucoisidase alfa (POMBILITI®) erweitert werden.

Im Rahmen der Behandlung mit Cipaglucoisidase alfa (POMBILITI®) ist neben der Infusion in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß Fachinformation explizit die Möglichkeit der Heiminfusion gegeben. Diese Möglichkeit der Heiminfusion ist aktuell im EBM nicht berücksichtigt und kann dementsprechend nicht adäquat abgerechnet werden. Die vorhandenen EBM-Ziffern 01510 bis 01512 für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken innerhalb einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung bilden die Möglichkeit einer Heiminfusion nicht entsprechend ab, da der Aufwand bei Erbringung der entsprechenden Leistung vor Ort beim Patienten nicht berücksichtigt wird. Der EBM muss dementsprechend um die notwendige Leitung der Heiminfusion ergänzt werden.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2023/Q2 [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Amicus Therapeutics Fachinformation POMBILITI® - Stand: 03/2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023 Stand: 2. Quartal 2023. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).