

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Amicus Therapeutics GmbH

## **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	29
4.2.1 Fragestellung .....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	59
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	60
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....	74
4.3.1.3.1.1 Todesfälle .....	78
4.3.1.3.1.2 6MWD – RCT .....	80

4.3.1.3.1.3	FVC – RCT.....	90
4.3.1.3.1.4	MMT – RCT .....	99
4.3.1.3.1.5	QMT – RCT.....	109
4.3.1.3.1.6	PROMIS – RCT.....	115
4.3.1.3.1.7	GSGC – RCT.....	126
4.3.1.3.1.8	TUG – RCT .....	141
4.3.1.3.1.9	R-PAct – RCT .....	145
4.3.1.3.1.10	EQ-5D-VAS – RCT.....	151
4.3.1.3.1.11	SGIC – RCT .....	157
4.3.1.3.1.12	Sicherheit – RCT .....	169
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	185
4.3.1.3.2.1	6MWD .....	195
4.3.1.3.2.2	FVC .....	200
4.3.1.3.2.3	MMT.....	202
4.3.1.3.2.4	QMT .....	210
4.3.1.3.2.5	PROMIS .....	211
4.3.1.3.2.6	GSGC.....	218
4.3.1.3.2.7	R-PAct .....	230
4.3.1.3.2.8	SGIC .....	231
4.3.1.3.2.9	Sicherheit .....	234
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	237
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	237
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	237
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	237
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	238
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	238
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	238
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	241
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	241
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	241
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	241
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	242
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	243
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	243
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	244
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	245
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	245
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	245
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	246
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	246
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	246
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	247
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	247
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	247

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	247
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	248
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	261
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	261
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	261
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	261
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	261
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	262
4.6	Referenzliste.....	263
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>269</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>272</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>274</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>275</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>279</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>295</b>
<b>Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs .....</b>		<b>318</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Woche 52 der PROPEL-Studie .....	17
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien .....	31
Tabelle 4-3: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen der PROPEL-Studie .....	51
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Todesfälle.....	78
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-17: Operationalisierung von 6MWD .....	80
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 6MWD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	82
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	83
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse.....	84

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse.....	85
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	87
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	88
Tabelle 4-25: Operationalisierung von FVC .....	90
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	91
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse.....	93
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse .....	95
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	96
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	97
Tabelle 4-33: Operationalisierung von MMT .....	99
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MMT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung im MMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	100
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung im MMT (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	103
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung im MMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	105
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung im MMT (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	107
Tabelle 4-39: Operationalisierung von QMT .....	109
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QMT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-41: Ergebnisse für QMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	110
Tabelle 4-42: Ergebnisse für QMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt.....	112
Tabelle 4-43: Operationalisierung von PROMIS .....	115

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	117
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	119
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	121
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	123
Tabelle 4-49: Operationalisierung von GSGC .....	126
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für GSGC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung im GSGC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	127
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung im GSGC (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	132
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung im GSGC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung im GSGC (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	138
Tabelle 4-55: Operationalisierung von TUG .....	141
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TUG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung im TUG bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	142
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung im TUG bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	143
Tabelle 4-59: Operationalisierung von R-PAct.....	145
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für R-PAct in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung im R-PAct bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	146
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Veränderung im R-PAct (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	147
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung im R-PAct bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	148
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung im R-PAct (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	149
Tabelle 4-65: Operationalisierung von EQ-5D-VAS.....	151

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	152
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	153
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS bei Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	154
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	155
Tabelle 4-71: Operationalisierung von SGIC.....	157
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Rücklaufquote des SGIC zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population .....	158
Tabelle 4-74: Ergebnisse für SGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population.....	159
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Rücklaufquote des SGIC zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt .....	163
Tabelle 4-76: Ergebnisse für SGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt.....	164
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit .....	169
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-80: Ergebnisse für milde UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-81: Ergebnisse für moderate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-83: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE mit IAR Gesamtraten nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	186
Tabelle 4-87: Ergebnis der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PROPEL-Studie .....	187
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Veränderung der 6MWD.....	195

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 % .....	198
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 % .....	199
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Veränderung in der Lungenfunktion - Forcierte Vitalkapazität (FVC) .....	200
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Werte über alle Muskeln in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten .....	202
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Wert über alle Muskeln in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten .....	204
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Wert über alle Muskeln in der proximalen Muskelgruppe.....	207
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Gesamt-Score .....	208
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für QMT-Wert - Obere Extremitäten (in kg).....	210
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PROMIS-Wert Körperliche Funktion (20a).....	211
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PROMIS-Wert Fatigue (8a) .....	214
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PROMIS-Wert Dyspnoe (10a).....	215
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 % .....	217
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Gesamtwert .....	218
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Gang.....	219
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Treppen .....	220
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Gowers Manöver.....	222
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Stuhl .....	224
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 % .....	228
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 % .....	229
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für R-PAct-Gesamtwert .....	230
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Keine Veränderung im SGIC - Atemanstrengung .....	231
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im SGIC - Muskelkraft .....	232
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Keine Veränderung im SGIC - Muskelkraft .....	232
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Keine Veränderung im SGIC – Muskelschmerzen.....	233

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere) $\geq 10$ %: Nasopharyngitis (PT).....	234
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Milde UE nach SOC und PT $\geq 10$ %: Nasopharyngitis (PT).....	234
Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	238
Tabelle 4-116: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	239
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	239
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	240
Tabelle 4-119: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	240
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	242
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	243
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	243
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	244
Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	246
Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	246
Tabelle 4-126: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Woche 52 der PROPEL-Studie .....	254
Tabelle 4-127: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	261
Tabelle 4-128: (Anhang): Studiendesign und -methodik für PROPEL-Studie.....	279
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für PROPEL-Studie.....	296

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung 4-2: Studiendesign PROPEL.....	70
Abbildung 4-3: Patientenfluss der PROPEL-Studie .....	294

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWD	6-Minute Walk Distance (6-Minuten Gehstrecke)
6MWT	6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMA	Danish Medicines Agency
DMD	Duchenne Muscular Dystrophy (Duchenne-Muskeldystrophie)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
GAA	Acid $\alpha$ -glucosidase (saure $\alpha$ -Glucosidase)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSGC	Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl)
IAR	Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen)
ICF	Informed Consent Form (Einwilligungserklärung)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEB	Independent Ethics Board
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board (institutioneller Prüfungsausschuss)
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LOCF	Last Observation Carried Forward
LOPD	Late Onset Pompe Disease (spät einsetzender Morbus Pompe)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MMT	Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest)
MRC	Medical Research Council
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten in der Analyse
NA	Not applicable (nicht zutreffend)
NIH	National Institutes of Health
OBS	Population, die alle verfügbaren, beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Daten in Woche 52 enthält
PD	Pharmakodynamik
PGIC	Physician's Global Impression of Change
PK	Pharmakokinetik
PP1	Per-Protokoll-Population 1
PRO	Patient-Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QMT	Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REB	Research Ethics Board
R-PAct	Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGIC	Subject's Global Impression of Change
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TUG	Timed Up and Go
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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.

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Cipaglucosidase alfa wird als langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glukosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD) angewendet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Alglucosidase alfa [1].

Für die Nutzenbewertung von Cipaglucosidase alfa wird die pivotale PROPEL-Studie vorgelegt, in der als Vergleichstherapie Alglucosidase alfa verabreicht wurde.

##### **Datenquellen**

Bei der PROPEL-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische Studie zur Co-Administration von Cipaglucosidase alfa mit Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo. Als Grundlage für dieses Nutzenbewertungsdossier wird die Intention to treat (ITT)-Population der PROPEL-Studie dargestellt, welche erwachsene Patienten mit LOPD unabhängig von ihrem Behandlungsstatus einschließt. Ergänzend wird die Subpopulation der mit Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) vorbehandelten Patienten dargestellt, welche im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes den Großteil der Morbus Pompe-Patienten repräsentiert [2; 3].

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Cipaglucosidase alfa in Co-Administration mit Miglustat werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

##### **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Studienberichtes der PROPEL-Studie und ergab auf Studienebene sowie für die einzelnen Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential (siehe Anhang 4-F).

##### **Sensitivitätsanalysen**

Die Sensitivitätsanalysen schließen einen Patienten aus dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm aus. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6-Minuten Gehstrecke (6-Minute Walk Distance, 6MWD) war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor

Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test, 6MWT) sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert [4].

### **Subgruppen**

Für alle Endpunkte der PROPEL-Studie werden Subgruppenanalysen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese Analysen umfassen die gemäß statistischem Analyseplan präspezifizierten Subgruppen Geschlecht, Region, Baseline 6MWD und Baseline forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity, FVC).

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Sicherheit werden auf Basis der ITT-Population bzw. der Sicherheitspopulation (Cipagluco­sidase alfa/Miglustat: N = 85; Alglucosidase alfa/Placebo: N = 38) für den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen ausgewertet. Ergänzend wird die für den deutschen Versorgungskontext relevante Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten (Cipagluco­sidase alfa/Miglustat: N = 65; Alglucosidase alfa/Placebo: N = 30) dargestellt (Tabelle 4-1). Die Auswertung dieser Subpopulation in der PROPEL-Studie beruht auf Ergebnissen einer vorangegangenen offenen Phase-2-Studie, in der mit ERT vorbehandelte und ERT-naive Patienten in Bezug auf die FVC vergleichbare Ergebnisse erzielten, sich jedoch in Bezug auf die Ergebnisse der 6MWD unterschieden (ERT-naive Patienten erzielten eine größere Mittelwertsveränderung als ERT-vorbehandelte Patienten zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline [5]). Da diese Feststellung auf einer kleinen Stichprobengröße in einer unkontrollierten Studie basierte, beabsichtigte Amicus Therapeutics Inc. ursprünglich, die Zulassungsstudie PROPEL ausschließlich mit ERT-vorbehandelten Patienten durchzuführen. Letztlich folgte Amicus Therapeutics Inc. jedoch der Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) und schloss bis zu 30 ERT-naive Patienten in die Phase-3-Studie ein. Gemäß statistischem Analyseplan stellt die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten eine wichtige Teilpopulation innerhalb der Analysen der PROPEL-Studie dar [6]. Nach Schlussfolgerung der Europäischen Kommission gibt es keinen biologisch plausiblen Grund dafür, dass die Vorteile in der allgemein schwerer erkrankten und schwieriger zu behandelnden ERT-vorbehandelten LOPD-Population nicht auf ERT-naive LOPD-Patienten übertragbar wären. Daher wird bei der Zulassung die Extrapolation des Nutzens von ERT-vorbehandelten zu ERT-naiven LOPD-Patienten als gerechtfertigt angesehen [7].

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß Methodenpapier 6.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verfahren [8]. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.2 des vorliegenden Dokuments beschrieben, liegt für die Studie PROPEL eine hohe Ergebnissicherheit vor. Entsprechend kann auf Basis der dargestellten Ergebnisse ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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

Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Woche 52 der PROPEL-Studie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>PROPEL-Studie</b> <b>Dimension</b> <b>Endpunkt</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 85) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbehandelt:</b> <b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 65) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 30), n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbehandelt:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<p><sup>1</sup> Die Darstellung der Analysen in dieser Tabelle beschränkt sich auf Ergebnisse, die in den Auswertungen der PROPEL Studie gemäß den Anforderungen des G-BA einen signifikanten Behandlungsunterschied zeigen. Zusätzlich werden die Gesamtwerte und übergeordneten Scores zu einzelnen Endpunkten aufgeführt. Eine vollständige Darstellung der durchgeführten Analysen befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3</p> <p><sup>2</sup> <u>Hinweis zu Sensitivitätsanalysen 6MWD und FVC:</u> Die Sensitivitätsanalysen schließen einen Patienten aus dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm aus. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6MWD war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert [4].</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); 6MWT: 6-Minute Walk Test; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifisches Aktivitätsfragebogen); RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TUG: Timed Up and Go; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p> <p>Quellen: [4; 9]</p>				

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte genetische Erkrankung, die durch Mutationen im kodierenden Gen der sauren  $\alpha$ -Glucosidase (GAA) verursacht wird. Diese Mutationen können zu vollständiger Abwesenheit oder 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 Hepatomegalie, Muskelschwäche, Verdickung des Herzmuskels (hypertrophe Kardiomyopathie) und respiratorischer Insuffizienz.

Mehrere Publikationen haben – in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung von Patienten und behandelnden Ärzten – gezeigt, dass trotz der Verfügbarkeit und Verwendung der zugelassenen ERT die meisten Patienten innerhalb weniger Jahre ein therapeutisches Plateau erreichen [10-12]. In der Folge kommt es trotz ERT-Therapie zum fortschreitenden Verlust motorischer Funktion, einschließlich dem Rückgang der Mobilität, der Atemleistung, der Muskelkraft und der Lebensqualität.

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

Gemäß einer Querschnittsstudie sind in Deutschland über 80 % der erwachsenen Morbus Pompe-Patienten ERT-vorbehandelt und auch für Österreich wird ein vergleichbarer Anteil an ERT-vorbehandelten Patienten berichtet [2; 3]. Somit besteht trotz der Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlung nach wie vor ein erheblicher, ungedeckter Therapiebedarf bei Patienten mit Morbus Pompe, insbesondere bei Patienten mit einer ERT-Vorbehandlung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens einer Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat wird gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in

Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA als erheblich eingestuft [13; 14]. Die Zulassungsstudie PROPEL zeigt einen durchweg positiven Effekt von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform (LOPD). Es zeigen sich dabei insbesondere patientenrelevante Vorteile bezüglich der Bewegungsfähigkeit, Muskelfunktion sowie des Energielevels (gemessen am Subject's Global Impression of Change, SGIC), der Gehstrecke (6MWD) und der Lungenfunktion (FVC) (Tabelle 4-1).

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

In der PROPEL-Studie wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand des SGIC-Fragebogens erhoben. Der SGIC ist ein Instrument, das bereits vielfach zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln herangezogen wurde. Der G-BA stuft dieses Instrument gemäß einem vorherigen AMNOG-Verfahren „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den Gesundheitszustand des Patienten zu bewerten [15; 16]. Auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 führt der G-BA insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funktionalität als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an [1]. Der SGIC fragt unterschiedliche Bereiche des Gesundheitszustandes der Patienten ab, darunter die Bewegungsfähigkeit, Muskelfunktion, Energielevel und das allgemeine körperliche Wohlbefinden. Die Gesamteinschätzung erfolgt dabei für jeden Bereich über eine 7-Punkte-Skala, bei der 1 Punkt einen sehr viel schlechteren und 7 Punkte einen sehr viel besseren Gesundheitszustand implizieren [6].

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

Der bessere Erhalt der Bewegungsfähigkeit zeigte sich auch in einer signifikant geringeren Verschlechterung der **Muskelfunktion** sowie des Energielevels. Lediglich 14 % Patienten der ITT-Population unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber 29 % unter Alglucosidase alfa/Placebo zeigten eine Verschlechterung der Muskelfunktion. Cipagluco­sidase alfa/Miglustat ist numerisch besser als Alglucosidase alfa/Placebo (RR: 0,50; 95 %-KI

[0,245; 1,022];  $p = 0,0574$ ). In der ERT-vorbehandelten Population zeigte sich ein signifikanter Effekt (RR: 0,43; 95 %-KI [0,197; 0,935];  $p = 0,0334$ ), der im Ausmaß als gering erachtet wird. Trotz der statistisch signifikanten Effekte hinsichtlich der Stabilisierung der Bewegungsfähigkeit, gezeigt anhand der Kategorisierung im Fragebogen „Keine Veränderung“ wird darauf basierend kein Zusatznutzen abgeleitet.

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

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

Im Hinblick auf die motorische Fähigkeit der Patienten mit Morbus Pompe wird die Veränderung in der 6MWD im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der 6MWT misst die Strecke, die eine Person über insgesamt sechs Minuten auf einem harten, ebenen Untergrund zurücklegen kann. Der primäre Endpunkt der PROPEL-Studie ist die Veränderung zu Baseline der im 6MWT zurückgelegten Distanz. Der 6MWT stellt ein Maß für die Krankheitsprogression bei Morbus Pompe-Patienten dar und wurde in mehreren AMNOG-Verfahren als patientenrelevantes Instrument anerkannt [17-22]. Des Weiteren führt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funktionalität, darunter die Gehfähigkeit, als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an [1].

Für die im statistischen Analyseplan prädefinierte Minimal Important Difference (MID) von 6 % zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse eine signifikant häufigere **Verbesserung der 6MWD** unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat [6; 23]. Bei dieser MID lag eine Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline bei 44 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 22 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 1,94; 95 %-KI [1,020; 3,694],  $p = 0,0433$ ). Diese Verbesserung der 6MWD entspricht einem geringen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

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

Auf Grundlage einer in der Literatur berichteten, konservativeren Relevanzschwelle der 6MWD wurde zusätzlich zu der prädefinierten Analyse eine MID von 7 % für neuromuskuläre Erkrankungen ausgewertet [23; 24]. Auch in dieser Analyse zeigt sich für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie eine signifikant häufigere Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline. Für die MID von 7 % lag

eine Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline bei 35 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 13 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 2,78; 95 %-KI [1,005; 7,674], p = 0,0488). Diese Verbesserung der 6MWD entspricht einem geringen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

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

Als weiterer klinisch relevanter Parameter in der Indikation wird die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen mittels FVC, dargestellt. Die FVC misst das Lungenvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann und ist ein objektiv messbarer und reproduzierbarer Parameter für die Atemfunktion. Die FVC gehört zu den am häufigsten berichteten Ergebnissen bei Morbus Pompe-Patienten, da die Atemfunktion direkt die Krankheitsfolgen widerspiegelt [25]. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die FVC supportiv für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für Morbus Pompe, der als seltene Erkrankung eingestuft ist, ist bisher keine Surrogatvalidierung der FVC veröffentlicht.

Sowohl in der ITT-Population, der Sensitivitätsanalyse als auch in der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigt sich eine signifikante **Verbesserung der FVC** (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen für die prädefinierte MID von 3 % [6; 26]. In der Sensitivitätsanalyse lag dabei eine Verbesserung der FVC gegenüber Baseline bei 26 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 0 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 4,89; 95 %-KI [1,406; 17,013], p = 0,0126). In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigten 28 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 0 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm eine Verbesserung der FVC gegenüber Baseline (RR: 7,06; 95 %-KI [1,384; 36,041], p = 0,0187). Dies entspricht einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einem erheblichen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

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

In der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** wurden in der ITT-Population statistisch signifikant weniger UE unter Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat beobachtet als im Vergleichsarm (11 % vs. 29 %; RR: 0,35; 95 %-KI [0,154; 0,794]; p = 0,0120). Dieser Vorteil bezüglich der Sicherheit für Cipagluco­sidase alfa/Miglustat entspricht einem beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen gegenüber Alglucosidase alfa/Placebo in der ITT- bzw. ERT-vorbehandelten Patientenpopulation.

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

Auch die Europäische Kommission schlussfolgert, dass Cipagluco­sidase alfa/Miglustat bezüglich des Sicherheitsprofils mit einer Alglucosidase alfa-Therapie vergleichbar ist [7].

### ***Subgruppenanalysen***

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

### **Gesamtfazit Zusatznutzen**

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der PROPEL-Studie eine nachhaltige Verbesserung der wichtigsten motorischen und respiratorischen Parameter bei Patienten mit Morbus Pompe unter einer Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo. Dieser Effekt besteht selbst bei Morbus Pompe-Patienten, die seit mindestens zwei Jahren eine ERT erhalten haben und deren Ansprechen nach mehreren Jahren der Behandlung nachweislich stagniert oder abnimmt.

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten für die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei erwachsenen Patienten mit LOPD besteht ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Darstellung und Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cipaglucoaldase alfa in Kombination mit Miglustat bei der Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Pompe anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden nachfolgend näher erläutert.

#### **Patientenpopulation**

Die zugelassene Indikation von Cipaglucoaldase alfa ist die langfristige Enzyersatztherapie in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit LOPD.

#### **Intervention**

Die Patienten erhielten alle 2 Wochen Cipaglucoaldase alfa in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion sowie Miglustat oral eine Stunde vor Infusionsbeginn. Die Dosierung von Miglustat wurde abhängig vom Körpergewicht wie folgt bestimmt:

- Patienten mit  $\geq 40$  bis  $< 50$  kg erhielten 195 mg Miglustat als 3 x 65 mg Kapseln.
- Patienten mit  $\geq 50$  kg erhielten 260 mg Miglustat als 4 x 65 mg Kapseln.

### **Vergleichstherapie**

Für das Anwendungsgebiet bestimmte der G-BA Alglucosidase alfa als zVT. Der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT wird gefolgt.

### **Endpunkte**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand folgender Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit bewertet:

#### ***Mortalität***

Die Anzahl der Todesfälle wurde über die Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) sichergestellt und ausgewertet.

#### ***Morbidität***

- Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-Minute Walk Distance, 6MWD)
- Veränderung der Lungenfunktion - Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity, FVC)
- Veränderung im Manuellen Muskelfunktionstest (Manual Muscle Test, MMT)
- Veränderung im Quantitativen Muskelfunktionstest (Quantitative Muscle Test, QMT)
- Veränderung in den Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebögen
- Veränderung in der Motorik - Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl (Gait, Stairs, Gowers, Chair, GSGC)
- Veränderung der Motorischen Funktion - Timed Up and Go (TUG)
- Veränderung im Rasch-skalierten Pompe-spezifischen Aktivitätsfragebogen (Rasch-built Pompe-specific Activity, R-PAct)
- Veränderung im Fragebogen European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) - Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala, VAS)
- Veränderung im Subject's Global Impression of Change (SGIC)-Fragebogen

#### ***Sicherheit***

- UE (unerwünschte Ereignisse)
- SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
- Milde, moderate und schwere UE
- UE mit infusionsbedingten Reaktionen (Infusion Associated Reactions, IAR)
- Therapieabbruch aufgrund von UE

## Studientypen

Bei der PROPEL-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische Studie zur Co-Administration von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel).	Patientenpopulation abweichend.	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation).
2	<b>Intervention</b>	Cipagluco­sidase alfa nach Maßgabe der Fachinformation.	Intervention abweichend.	Der Einsatz von Cipagluco­sidase alfa muss zulassungs-konform erfolgen.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Alglucosidase alfa nach Maßgabe der Fachinformation.	Vergleichstherapie abweichend.	Entspricht der vom G-BA benannten zVT [1].

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
4 <b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit.</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV [13] und IQWiG Methodenpapier [8].
5 <b>Studiendesign</b>	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen.	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerFO [14].
6 <b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Diese Studiendauer wird vom G-BA als mindestens notwendig erachtet [1].
7 <b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerFO des G-BA [14].
8 <b>Studienstatus</b>	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GAA: acid $\alpha$ -glucosidase (saure $\alpha$ -Glucosidase); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) wurde am 16.05.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien (Tabelle 4-2) bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte bei den Recherchen auf einen RCT-Filter in der Suchstrategie verzichtet werden. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde in der Suchstrategie verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche für RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) Suchportal der World Health Organization (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 16.05.2023 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchen bei der European Medicines Agency (EMA) und AMIce erfolgte nicht.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Cipaglucoxidase alfa eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA am 16.05.2023 durchgeführt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suche erfolgte nicht.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossievorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studien werden entsprechend der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist der Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Es wurde die PROPEL-Studie identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen PROPEL-Studie wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als*

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ciplagucosidase alfa zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe wird anhand der Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten PROPEL-Studie bewertet. Die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Sicherheit werden auf Basis der ITT-Population bzw. der Sicherheitspopulation ausgewertet. Ergänzend wird die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten dargestellt, welche im Rahmen des Deutschen Versorgungskontextes den Großteil der Morbus Pompe-Patienten repräsentiert [2; 3].

Neben der ITT-Population und der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten, die für alle Wirksamkeitsanalysen als Basis dienen, wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte 6MWD und FVC durchgeführt, die einen Patienten ausschließen. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6MWD war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert [4].

### **Demografische und klinische Charakteristika der PROPEL-Studie**

In der relevanten Studie werden die Patienten anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter
- Altersgruppe ( $\geq 18 - < 35$  Jahre;  $\geq 35 - < 50$  Jahre;  $\geq 50 - < 65$  Jahre;  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht
- Abstammung (Asiatisch, Japanisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, schwarz oder Afroamerikaner, Hawaiianer oder Pazifikinsulaner, Weiß, Andere)
- ERT-Status (naiv; vorbehandelt)
- ERT-Dauer in Jahren
- ERT-Dauer in Gruppen ( $\geq 2 - < 3$  Jahre;  $\geq 3 - < 5$  Jahre;  $\geq 5$  Jahre)

- Alter bei Diagnose
- Alter bei erster Verabreichung von ERT
- Verwendung von Hilfsmitteln bei Baseline
- Anamnese mit Stürzen
- Anamnese mit infusionsbedingten Reaktionen (Infusion Associated Reaction, IAR)
- Baseline 6-Minuten Gehstrecke (6-Minute Walk Distance, 6MWD)
- 6MWD (% des Vorhersagewerts) zu Baseline
- Baseline 6MWD Kategorie ( $\geq 75 - < 150$  m,  $\geq 150 - < 400$  m,  $\geq 400$  m)
- FVC (% des Vorhersagewerts) im Sitzen zu Baseline

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V § 35b und der AM-NutzenV genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit anhand der Ergebnisse der ITT-Population bzw. Sicherheitspopulation der PROPEL-Studie verwendet. Ergänzend wird die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten dargestellt.

#### ***Mortalität***

Die Anzahl der Todesfälle wurde über die Erfassung der UE sichergestellt und ausgewertet.

#### ***Morbidität***

- Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-Minute Walk Distance, 6MWD)
- Veränderung der Lungenfunktion - Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity, FVC)
- Veränderung im Manuellen Muskelfunktionstest (Manual Muscle Test, MMT)
- Veränderung im Quantitativen Muskelfunktionstest (Quantitative Muscle Test, QMT)
- Veränderung in den Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebögen
- Veränderung in der Motorik - Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl (Gait, Stairs, Gowers, Chair, GSGC)
- Veränderung der Motorischen Funktion - Timed Up and Go (TUG)
- Veränderung im Rasch-skalierten Pompe-spezifischen Aktivitätsfragebogen (Rasch-built Pompe-specific Activity, R-PAct)
- Veränderung im European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) - Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala, VAS)
- Veränderung im Subject's Global Impression of Change (SGIC)-Fragebogen

**Sicherheit**

- UE
- SUE
- Milde, moderate und schwere UE
- UE mit infusionsbedingten Reaktionen (Infusion Associated Reactions (IAR))
- Therapieabbruch aufgrund von UE

**Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte****Mortalität***Anzahl der Todesfälle*

Die Mortalität wird in dem vorliegenden Dossier über die Anzahl der in der Studie aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Diese wurden über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen dokumentiert. Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung definierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [14].

**Morbidität***6MWD*

Der 6MWT in der PROPEL-Studie misst die Strecke, die eine Person über insgesamt sechs Minuten auf einem harten, ebenen Untergrund zurücklegen kann. Patienten können ein Hilfsmittel benutzen (z. B. Stock, Rollator), um den 6MWT durchzuführen. Ziel ist es, dass der Patient in sechs Minuten so weit wie möglich läuft. Die Distanz, die nach 52 Wochen Behandlung in sechs Minuten zurückgelegt wird, ist der primäre Endpunkt der PROPEL-Studie.

Gemäß dem statistischen Analyseplan wird eine prädefinierte MID von 6 % für den 6MWT angenommen [6; 23]. Zusätzlich zu der prädefinierten Analyse wird auf Grundlage einer in der Literatur berichteten, konservativeren Relevanzschwelle der 6MWD eine MID von 7 % für neuromuskuläre Erkrankungen im vorliegenden Dossier ausgewertet [23; 24].

Weitere Details zum Endpunkt 6MWD finden sich in Tabelle 4-17.

Der 6MWT bewertet umfassend die Funktionen aller Körperbereiche, die während des Gehens beteiligt sind, einschließlich des Lungen- und Herz-Kreislauf-Systems, des systemischen Kreislaufs, der neuromuskulären Einheiten und des Muskelstoffwechsels [27]. Dieses Instrument ist als „Performance Outcome“ für die Indikation im Clinical Outcome Assessment Compendium der FDA empfohlen [28]. Der Test wurde bei einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern sowie bei gesunden Erwachsenen eingesetzt [29]. Die Verbesserung im 6MWT spiegelt die allgemeine Verbesserung der Muskel- und Lungenfunktionen des Patienten wider und dient damit zur Messung der körperlichen

Leistungs- und Funktionsfähigkeit bei ambulanten Patienten. Dies wurde bereits für Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen wie Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) [30] und Morbus Pompe nachgewiesen [31]. Bei gehfähigen Patienten kann durch den 6MWT der Schweregrad der Erkrankung erfasst werden und es handelt sich um ein validiertes und verlässliches Instrument.

Der 6MWT stellt ein Maß für die Krankheitsprogression bei Morbus Pompe-Patienten dar und wurde in mehreren AMNOG-Verfahren als patientenrelevantes Instrument anerkannt [17-22]. Des Weiteren führt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Cipaglucosidase in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funktionalität, darunter die Gehfähigkeit, als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an [1].

Die 6MWD ist ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität. Das Gehen stellt eine unersetzbar wichtige Funktion des täglichen Lebens dar [27]. Die Fähigkeit, eine Strecke zu gehen, ist ein wichtiger Bestandteil der körperlichen Funktion und Lebensqualität, da sie die Fähigkeit widerspiegelt, alltägliche Anforderungen und Aktivitäten zu bewältigen. Einschränkungen dieser Fähigkeit nimmt der Patient direkt selbst wahr.

#### *FVC*

Die FVC misst das Lungenvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann und ist ein objektiv messbarer und reproduzierbarer Parameter für die Atemfunktion. Die FVC gehört zu den am häufigsten berichteten Ergebnissen bei LOPD-Patienten, da die Atemfunktion direkt die Krankheitsfolgen widerspiegelt [25].

Patienten mit Morbus Pompe zeigen eine verminderte FVC, einen reduzierten maximalen inspiratorischen und expiratorischen Druck und eine frühe Ermüdung des Zwerchfells.

Der Grad der Lungenfunktionsstörung ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen mit Morbidität verbunden, d. h. Personen mit niedrigeren Werten haben mehr Atemwegsbeschwerden und im Allgemeinen größere Beeinträchtigungen der Arbeits- und Funktionsfähigkeit im täglichen Leben [32]. Dies ist von besonderer Bedeutung bei Morbus Pompe, wo eine Verringerung der FVC mit einer erhöhten Inzidenz von Atemwegskomplikationen und Tod verbunden ist. Tatsächlich haben Studien mit unbehandelten Morbus Pompe-Patienten gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit von Atemunterstützung nach der Diagnose jährlich um 8 % steigt [33].

Jede Verzögerung bis zum Beginn der Atemunterstützung hat einen relevanten Einfluss auf das Leben des einzelnen Patienten. Dies gilt umso mehr, als der Bedarf an Atemunterstützung einen kritischen Übergang für Patienten darstellt und mit einer signifikanten Verringerung der selbstberichteten Lebensqualität verbunden ist, gemessen an der EuroQol-5 Dimension Skala der Lebensqualität (EQ-5D) [16].

In der PROPEL-Studie war die Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) im Sitzen von Baseline bis Woche 52 als sekundärer Endpunkt definiert. Die Messung wurde im Rahmen verschiedener Lungenfunktionstests durchgeführt.

Weitere Details zum Endpunkt FVC finden sich in Tabelle 4-25.

Die Veränderung der FVC stellt einen klinisch relevanten Parameter in der Indikation dar. Die FVC wurde durch den G-BA bisher nicht als direkt patientenrelevant anerkannt, kann jedoch als Surrogat zur Nutzenbewertung herangezogen werden, falls eine Validierung als solches erfolgte. Für den Morbus Pompe, der als seltene Erkrankung eingestuft ist, ist bisher keine Surrogatvalidierung der FVC veröffentlicht.

### *MMT*

Bei erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe ist die rumpfnaher Muskulatur geschwächt. Diese sogenannte Gliedergürtelschwäche ist im Bereich der Beckenmuskulatur besonders ausgeprägt. Bei einigen Patienten ist auch das Zwerchfell betroffen, sodass Patienten besonders im Liegen und beim Treppensteigen Probleme mit der Atmung haben. Dies führt bei vielen Patienten ohne Therapie zu progressiver allgemeiner Muskelschwäche bis hin zur Rollstuhl- und Beatmungspflichtigkeit.

Der Manuelle Muskelfunktionstest ist Teil der Diagnosestellung der Erkrankung. Der MMT unter Verwendung der Medical Research Council (MRC)-Scale ist eine empfohlene, standardisierte Methode und unverzichtbar in der Evaluation von LOPD [34; 35]. Die Reliabilität des MMT wurde bereits bei vielen neuromuskulären Erkrankungen bewertet, wie z. B. bei fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie, Duchenne Muskeldystrophie und myotonischer Muskeldystrophie Typ 1 [36-38] und der Einsatz des MMT zur Bewertung der motorischen Funktion u. a. bei myotonischer Muskeldystrophie Typ 2 empfohlen [39; 40].

In der PROPEL-Studie wird die manuelle Muskelkraft mehrerer Muskelgruppen qualitativ unter Verwendung der MRC-Skala (0 bis 5 Punkte, wobei 5 eine normale Funktion anzeigt) bewertet. Zu den getesteten Muskelgruppen gehören Schulterabduktoren, Schulteradduktoren, Ellenbogenstrecker, Ellenbogenbeuger, Hüftbeuger, Hüftabduktoren, Hüftadduktoren, Kniestreckmuskeln und Kniebeuger. Derselbe Prüfer und die gleiche Methode wurden, so weit wie möglich, während der gesamten Studie verwendet. Dadurch werden Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Testdurchführung innerhalb eines Individuums minimiert. Eine Untersuchung an 12 Kindern mit Duchenne Muskeldystrophie kam zu dem Schluss, dass regelmäßige Schulungen der Untersuchenden notwendig sind, um eine ausreichende Reliabilität ( $ICC > 0,75$ ) zu erhalten [41]. Dies wurde in der PROPEL Studie durch Vorgaben im Functional assessment Manual ergänzend zum Studienprotokoll gewährleistet und stützt die Validität der Ergebnisse. Alle Bewertungen mussten von Prüfern durchgeführt werden, die Erfahrung im Umgang mit Patienten mit Morbus Pompe oder anderen neuromuskulären Erkrankungen nachweisen konnten und die ein spezielles Training absolviert hatten [42].

Weitere Details zum Endpunkt MMT finden sich in Tabelle 4-33.

Da die Muskelkraft unmittelbar mit der Funktionalität verbunden ist und Einschränkungen von Patienten direkt wahrgenommen werden können, wird der Endpunkt als patientenrelevant in der Kategorie Morbidität erachtet.

### *QMT*

Der QMT ist ein sensitives Instrument zur quantitativen Messung selbst kleiner Schwankungen der Muskelkraft, mit dem spezifische Muskelgruppen getestet und die Reaktion auf die Behandlung einzelner Muskeln oder Muskelgruppen überwacht werden kann. In der PROPEL-Studie wurde der QMT mit einem Dynamometer gemessen, indem Druck auf eine Muskelgruppe ausgeübt wird und das Gewicht in Kilogramm, mit dem der Patient gegenhält, gemessen wird. Eine Erhöhung des Widerstandsgewichts von Baseline bis Woche 52 gilt als Verbesserung.

Der QMT gilt als zuverlässiges Instrument zur Unterscheidung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen mit unterschiedlicher Beeinträchtigung, z. B. myotonischer Dystrophie Typ 1 und gesunden Personen [36; 43]. Die Anforderungen an die Prüfer, die den QMT durchführten, waren wie beim MMT so, dass möglichst immer derselbe Prüfer mit Erfahrung und Trainingsnachweis den Test mit dem Patienten durchführte [42]. Daher können auch die Ergebnisse des QMT als valide und patientenrelevant in der Kategorie Morbidität angesehen werden.

Weitere Details zum Endpunkt QMT finden sich in Tabelle 4-39.

### *PROMIS*

Der PROMIS<sup>®</sup> ist ein generisches Instrument zur Messung von selbstberichteten Merkmalen körperlicher, psychischer und sozialer Gesundheit durch Patienten, welches von den National Institutes of Health (NIH) entwickelt wurde. Der PROMIS<sup>®</sup> besteht aus verschiedenen umfangreichen Fragebögen, die die körperliche, geistige und soziale Gesundheit von Erwachsenen und Kindern bewerten und monitorieren und kann sowohl mit gesunden als auch mit chronisch kranken Personen durchgeführt werden [44]. Die systematische Entwicklung des Instruments ist ausreichend dokumentiert [1].

Im Jahr 2020 wurden von Harfouche *et al.* Daten von 30 Patienten mit LOPD veröffentlicht, die eine moderate bis starke Korrelation der PROMIS-Fragebögen mit klinischen Parametern wie 6MWD, FVC und MMT zeigen. Diese Daten unterstützen die Konstrukt- und Inhaltsvalidität der PROMIS-Fragebögen, da sie die motorischen Krankheitsmerkmale und Symptome einer funktionellen Behinderung bei Morbus Pompe-Patienten spezifisch bestätigen und abbilden [45].

In der PROPEL-Studie wurden die PROMIS-Instrumente für körperliche Funktion, Müdigkeit, Dyspnoe und obere Extremitäten eingesetzt. Da der Patient selbst nach seinem Befinden bezüglich relevanter Ausprägungen der Krankheitssymptome befragt wird, kann dieser Endpunkt in der Kategorie Morbidität als patientenrelevant eingestuft werden.

Weitere Details zum Endpunkt PROMIS finden sich in Tabelle 4-43.

### *GSGC*

Der GSGC-Score liefert ein detailliertes Bild der motorischen Funktion, d. h. qualitative Messungen der vier wichtigsten motorischen Leistungen (Gang, Treppensteigen, Gowers Manöver, Aufstehen von einem Stuhl). Das Gowers Manöver bezeichnet die typische Art, wie sich Patienten mit einer Rumpfmuskelschwäche aus der Bauchlage in den Stand aufrichten.

Der Test ermöglicht sowohl eine umfassende qualitative Bewertung der Art und Weise wie die motorischen Leistungen erreicht werden als auch die Zeit, die Patienten für die Tests benötigen. Der GSGC wird zur klinischen Evaluation empfohlen [34]. Für ambulante Patienten mit LOPD ist der Test bereits in Studien eingesetzt worden. Für die qualitative Auswertung zeigt sich eine signifikante Korrelation mit der 6MWD sowie dem Walton and Gardner-Medwin Score, einem weiteren Instrument für Motorfunktionen bei neuromuskulären Erkrankungen [46].

Motorische Funktionseinschränkungen sind in der vorliegenden Indikation patientenrelevant [1].

Weitere Details zum Endpunkt GSGC finden sich in Tabelle 4-49.

### *TUG*

Der TUG erfasst Muskelschwäche, Koordinationsstörungen, Belastungsintoleranz oder Schwindel und kann somit einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen [1].

Ursprünglich wurde der TUG als Mobilitätstest für gebrechliche Patienten entwickelt [47]. Er erfasst die Fähigkeit des Patienten ohne fremde Hilfe aus dem Sitzen aufzustehen, 3 Meter hin- und her zu gehen und sich wieder hinzusetzen. Die Auswertung des Tests erfolgt in Abhängigkeit der benötigten Zeit. Der Test ist reliabel, valide und es wird kein spezielles Equipment oder Training für die Durchführung benötigt. Der Test lässt sich schnell und einfach in die medizinische Untersuchung integrieren. Die Test-Retest-Reliabilität ist in einer Vielzahl von Populationen sehr gut [48]. Der TUG wird als Instrument empfohlen, um festzustellen, ob eine eingehende Mobilitätsanalyse und eine frühzeitige Intervention wie die Verschreibung einer Gehhilfe, ein Hausbesuch oder eine Physiotherapie erforderlich sind. Die Patienten werden instruiert, sich so schnell wie möglich zu bewegen, ohne sich in Gefahr zu begeben [47]. Patienten, die für die Absolvierung des Tests länger als 30 Sekunden benötigen, sind auf physische Unterstützung angewiesen und können einzelne Schritte im Allgemeinen nicht bewältigen. Brauchen Patienten weniger als 20 Sekunden, sind sie unabhängig in ihrer Mobilität und können sich zudem außerhalb ihres Zuhauses bewegen [49].

Der TUG wurde in vielen verschiedenen Patientenpopulationen getestet, beispielsweise bei Patienten nach einem Schlaganfall oder mit Gelenkendoprothetik und Patienten, die unter Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, Hüftfrakturen, Schwindel und Zerebralparese litten [47]. In einem systematischen Review auf Basis von 77 Publikationen wird der TUG als klinisch akzeptiert und zuverlässig für unterschiedliche Patientenpopulationen dargestellt [50]. Eine eingeschränkte Konstruktvalidität des TUG wird lediglich für die folgenden Populationen mit möglichen, erkrankungsbedingten Veränderungen in der Wahrnehmung (z. B. Vergesslichkeit/Konzentrationsstörungen während des Tests) angeführt: Personen mit einem

Schlaganfall, Kinder mit Down-Syndrom oder Zerebralparese und Patienten mit Parkinson-Krankheit.

Zusammenfassend kann für den TUG angenommen werden, dass die Ergebnisse patientenrelevant und valide sind, um für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Weitere Details zum Endpunkt TUG finden sich in Tabelle 4-55.

#### *R-PAct*

Beim R-PAct handelt es sich um eine patientenbasierte Intervallskala mit Rasch-Analyse, die geeignet ist, die Auswirkungen des Morbus Pompe auf die Fähigkeit des Patienten, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen sowie seine soziale Teilhabe zu quantifizieren. Zur Entwicklung des R-PAct wurden 186 Patienten im Alter von 16 Jahren oder älter befragt. Die externe Konstruktvalidität wurde durch Korrelationen mit dem MRC-Summscore und der Rotterdam Handicap Scale bestimmt. Darüber hinaus wurde die Test-Retest-Reliabilität bestimmt. Von den ursprünglich 49 Items wurden 18 Items auf einer linear gewichteten Skala geordnet und zeigten eine gute Unterscheidungsfähigkeit, externe Konstruktvalidität und Zuverlässigkeit [51]. Damit ist es über die R-PAct-Skala möglich, Einschränkungen in Aktivitäten und sozialer Teilhabe über das gesamte Krankheitsspektrum bei Patienten mit Morbus Pompe zu erkennen. Damit scheint der R-PAct ausreichend valide und reliabel, um für die Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität berücksichtigt zu werden [1].

Weitere Details zum Endpunkt R-PAct finden sich in Tabelle 4-59.

#### *EQ-5D-VAS*

Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala (Spanne: 0 bis 100), auf der die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D wird als valide und zuverlässig zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen und kann für die Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden [1].

Weitere Details zum Endpunkt EQ-5D-VAS finden sich in Tabelle 4-65.

#### *SGIC*

Der SGIC ist ein Instrument, das bereits vielfach zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln verwendet wurde. Der G-BA stuft dieses Instrument gemäß einem vorherigen AMNOG-Verfahren „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den Gesundheitszustand des Patienten zu bewerten [15; 16]. Auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Ciplaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 führt der G-BA insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funktionalität als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an [1]. Folgende SGIC-Bereiche wurden in der PROPEL-Studie als sekundäre Endpunkte definiert und abgefragt:

- Allgemeines körperliches Wohlbefinden
- Anstrengung bei der Atmung
- Muskelkraft
- Muskelfunktion
- Bewegungsfähigkeit
- Aktivitäten des täglichen Lebens
- Energieniveau
- Ausmaß der Muskelschmerzen

Die Gesamteinschätzung erfolgt dabei für jeden Bereich über eine 7-Punkte-Skala, bei der 1 Punkt einen sehr viel schlechteren und 7 Punkte einen sehr viel besseren Gesundheitszustand implizieren [6]. Zu Woche 52 werden Responderanalysen bezüglich der Anzahl der Patienten mit Verbesserung, keiner Veränderung oder Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes durchgeführt.

Weitere Details zum Endpunkt SGIC finden sich in Tabelle 4-71.

Der Gesundheitszustand von Patienten mit Morbus Pompe wird maßgeblich durch die krankheitsbedingte Symptomatik und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen beeinflusst. Da die Patienten die symptombezogene Veränderung ihres Gesundheitszustandes selbst anhand des SGIC beurteilen können, spiegelt die Erfassung direkt die Relevanz des Endpunktes aus Sicht der Patienten wider. Die Verbesserung bzw. Erhaltung des Gesundheitszustandes der Patienten gemessen mittels SGIC ist daher als patientenrelevant in der Kategorie Morbidität zu betrachten.

### ***Sicherheit***

Im Rahmen der Sicherheitsauswertung der vorliegenden Studie zu Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat wurden alle UE, milde, moderate und schwere UE sowie SUE erfasst, zudem solche, die zu einem Therapieabbruch führten. Des Weiteren wurden UE mit IAR als UE von besonderem Interesse separat erfasst. Es werden für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die relevanten Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte dargestellt. Laut Verfahrensordnung ist es erforderlich, dass der aktuelle Erkenntnisstand insbesondere eine Reduzierung von Behandlungsrisiken und Steigerung der Patientensicherheit erwarten lässt und somit gilt der Endpunkt Sicherheit stets als patientenrelevant [14].

Weitere Details zur Sicherheit finden sich in Tabelle 4-71.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von CipaglucoSIDase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die nachfolgend beschriebenen Sensitivitätsanalysen waren für die PROPEL-Studie präspezifiziert:

Tabelle 4-3: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen der PROPEL-Studie

6MWD	FVC (% des Vorhersagewerts)
Nichtparametrische Kovarianzanalyse basierend auf Randomisierung zur ITT-Last Observation Carried Forward (LOCF) in Woche 52 (wenn Shapiro-Wilk p-Wert < 0,01)	
MMRM-Analyse, die den Umgang mit interkurrenten Ereignissen einschließt	ANCOVA, die den Umgang mit interkurrenten Ereignissen einschließt
ANCOVA der per-Protokoll-Population 1 (PP1)	ANCOVA der PP2
ANCOVA der ITT-OBS unter Verwendung der 6MWD (% des Vorhersagewerts)	ANCOVA der ITT-LOCF für alle Patienten mit FVC (% des Vorhersagewerts) von < 85 %, vs. ≥ 85 % zu Baseline MMRM-Analyse der ITT-LOCF für alle Patienten mit FVC (% des Vorhersagewerts) von < 85 %, vs. ≥ 85 % zu Baseline
Randomisierungstest angewandt auf Teststatistiken aus dem ANCOVA-Modell	
ANCOVA auf der Grundlage von ITT-LOCF unter Ausschluss von extremen studentisierten Residuen der Größenordnung > 3 (absoluter Wert).	
6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; OBS: Population, die alle verfügbaren, beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Daten in Woche 52 enthält; PP1: Per-Protokoll-Population 1;	

Es wurden für die 6MWD und die FVC *post hoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die einen Patienten ausschließen. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6MWD war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert [4].

Zusätzlich wurden für den Endpunkt SGIC *post hoc* Responderanalysen in Woche 52 mit beobachteten Werten und mittels Non-Responder Imputation als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Diese finden sich in Anhang 4-G.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die folgenden Subgruppen waren gemäß statistischem Analyseplan für die PROPEL-Studie präspezifiziert:

- Altersgruppe ( $\geq 18$  bis  $< 35$ ,  $\geq 35$  bis  $< 50$ ,  $\geq 50$  bis  $< 65$ ,  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht
- Abstammung (weiß vs. andere)
- ERT-Status (naiv vs. vorbehandelt)
- Baseline 6MWD ( $\geq 75$  bis  $< 150$  m,  $\geq 150$  bis  $< 400$  m,  $\geq 400$  m)
- Baseline 6MWD ( $<$  Medianwert,  $\geq$  Medianwert)

- Baseline FVC (< Medianwert, ≥ Medianwert)
- Region (Nord- / Südamerika, Europa, Asien-Pazifik)
- Dauer der ERT-Behandlung (≥ 2 bis < 3, ≥ 3 bis < 5, ≥ 5 Jahre)
- Infusionsbedingte Reaktionen in der Anamnese (ja, nein)

Hiermit wurden auch die vom G-BA geforderten Faktoren einer Effektmodifikation Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie Krankheitsschwere bzw. –stadium (repräsentiert durch 6MWD, FVC) berücksichtigt. Die Durchführung der Subgruppenanalysen erfolgte für alle Endpunkte der PROPEL-Studie auf Basis der ITT-Population. Zunächst wurde anhand von Interaktionstests ermittelt, ob ein Beleg für eine Effektmodifikation ( $p$ -Interaktionswerte  $\leq 0,05$ ) vorlag. Wurde dies bestätigt, findet sich eine Darstellung der Subgruppenanalysen unter Abschnitt 4.3.1.3.2. Alle weiteren Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PROPEL (ATB200-03)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Intervention:</u> Cipagluco­sidase alfa: 20 mg/kg + Miglustat: 260 mg (Patienten ≥ 50 kg) oder 195 mg (Patienten ≥ 40 kg – < 50 kg) <u>Vergleichsarm:</u> 20 mg/kg Alglu­co­sidase alfa + Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.05.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

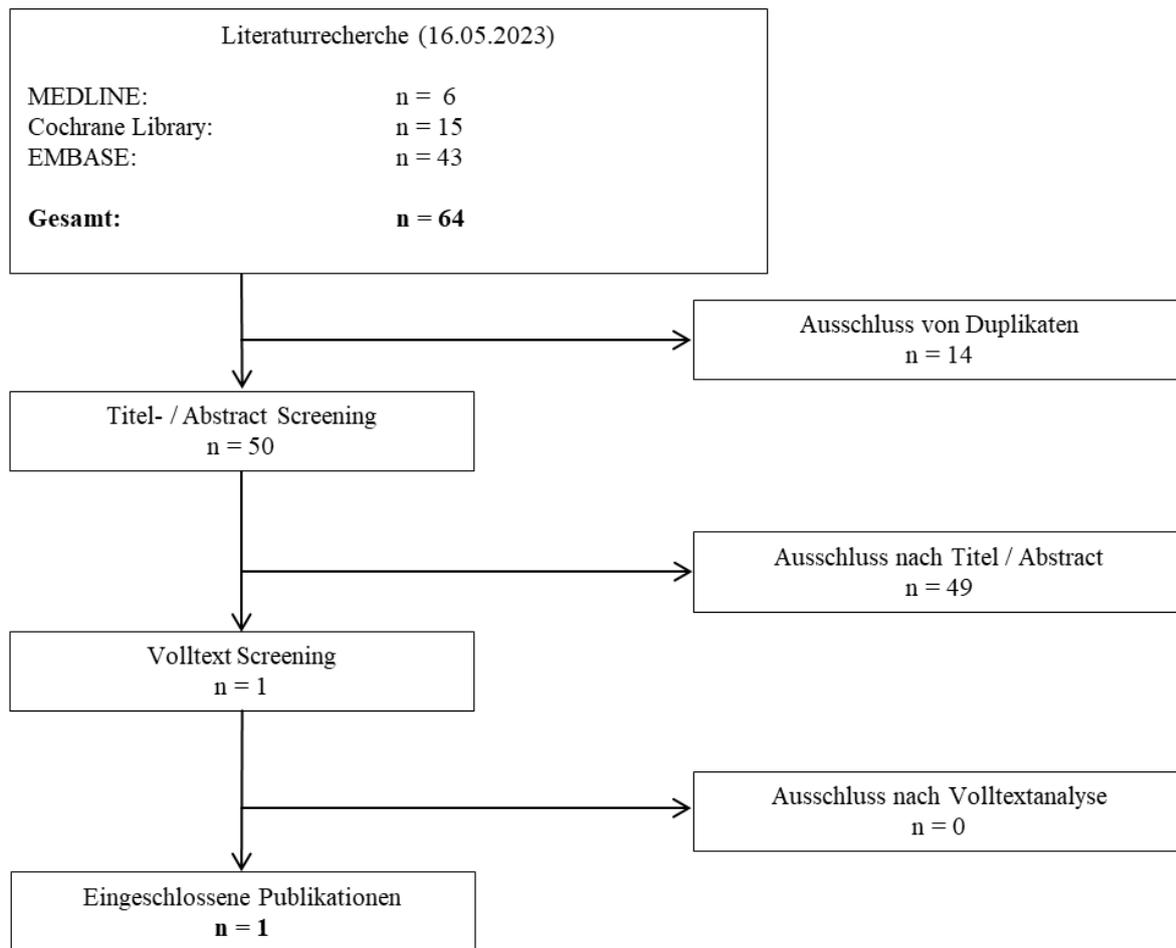


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 64 Treffer. Nach Ausschluss von 14 Duplikaten wurden die verbleibenden 50 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 49 Publikationen ausgeschlossen. Es wurde 1 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen. Die Publikation von Schoser *et al.* 2021 [52] bezieht sich auf die PROPEL-Studie.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PROPEL (ATB200-03)	<u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT03729362 [53] <u>EU-CTR</u> : EudraCT 2018-000755-40 [54] <u>ICTRP</u> : EUCTR2018-000755-40 [55] NCT03729362 [56] JapicCTI-194887 [57]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.05.2023.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand vom 16.05.2023.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
PROPEL (ATB200-03)	ja	ja	nein	ja [4]	ja [53-57]	ja [52]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PROPEL (ATB200-03)	RCT, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit LOPD	Cipaglucosidase alfa + Miglustat (n = 85)  Alglucosidase alfa + Placebo (n = 38)	Screening: bis zu 30 Tage  Behandlung: 52 Wochen  Nachbeobachtung: 30 Tage	62 Zentren in 24 Ländern  Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Bosnien Herzegowina, Bulgarien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Japan, Südkorea, Niederlande, Neuseeland, Polen, Slowenien, Spanien, Schweden, Taiwan, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten  12/2018 – 12/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> - 6MWD  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - FVC - MMT - QMT - PROMIS - GSGC - TUG - R-PAct - EQ-5D-VAS - SGIC - Sicherheit
<p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); LOPD: Late onset Pompe disease (spät einsetzender Morbus Pompe); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); n: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen); SGIC: Subject's Global Impression of Change; TUG: Timed Up and Go; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Algluco­sidase alfa/Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PROPEL (ATB200-03)	ATB200 = Cipagluco­sidase alfa: 20 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion  + AT2221 = Miglustat: 260 mg (Patienten ≥ 50 kg) oder 195 mg (Patienten ≥ 40 kg – < 50 kg)	20 mg/kg Algluco­sidase alfa alle 2 Wochen als intravenöse Infusion  + Placebo	Screening: bis zu 30 Tage

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITT-Population	PROPEL (ATB200-03)	
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Algluco­sidase alfa/Placebo
<b>N</b>	85	38
<b>Alter (Jahre)</b>		
n	85	38
MW (SD)	47,6 (13,25)	45,1 (13,30)
Median	48,0	46,0
Min, Max	19; 74	22; 66
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>		
≥ 18 – < 35	17 (20,0)	10 (26,3)
≥ 35 – < 50	27 (31,8)	13 (34,2)
≥ 50 – < 65	30 (35,3)	12 (31,6)
≥ 65	11 (12,9)	3 (7,9)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	36 (42,4)	20 (52,6)
Weiblich	49 (57,6)	18 (47,4)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	3 (3,5)	1 (2,6)
Japanisch	2 (2,4)	4 (10,5)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas schwarz oder Afroamerikaner	0	1 (2,6)
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	0	1 (2,6)
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	1 (1,2)	0
Weiß	74 (87,1)	30 (78,9)
Andere	5 (5,9)	1 (2,6)
<b>ERT-Status, n (%)</b>		
naiv	20 (23,5)	8 (21,1)
vorbehandelt	65 (76,5)	30 (78,9)

ITT-Population	PROPEL (ATB200-03)	
	Cipaglicosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>ERT-Dauer (Jahre)</b>		
n	65	30
MW (SD)	7,48 (3,378)	7,14 (3,635)
Median	7,60	7,10
Min, Max	2,0; 13,7	2,1; 13,2
<b>ERT-Dauer in Gruppen</b>		
≥ 2 – < 3 Jahre	4 (6,2)	5 (16,7)
≥ 3 – < 5 Jahre	16 (24,6)	6 (20,0)
≥ 5 Jahre	45 (69,2)	19 (63,3)
<b>Alter bei Diagnose (Jahre)</b>		
n	85	38
MW (SD)	39,9 (13,82)	36,9 (15,30)
Median	40,0	40,0
Min, Max	1; 66	7; 63
<b>Alter bei erster ERT (Jahre)</b>		
n	65	30
MW (SD)	40,8 (12,71)	38,7 (15,14)
Median	41,0	40,5
Min, Max	9; 66	12; 62
<b>Verwendung von Hilfsmitteln bei Baseline, n (%)</b>		
Ja	17 (20,0)	11 (28,9)
Nein	68 (80,0)	27 (71,1)
<b>Anamnese mit Stürzen, n (%)</b>		
Ja	44 (51,8)	17 (44,7)
Nein	41 (48,2)	21 (55,3)
<b>Anamnese mit IAR, n (%)</b>		
Ja	18 (21,2)	6 (15,8)
Nein	67 (78,8)	32 (84,2)
<b>Baseline 6MWD (Meter)</b>		
n	85	38
MW (SD)	357,931 (111,843)	350,142 (119,776)
Median	359,500	358,450
Min, Max	79,00; 575,00	112,50; 623,00
<b>6MWD (% des Vorhersagewerts) zu Baseline<sup>1</sup></b>		
n	85	38
MW (SD)	57,819 (15,797)	55,693 (17,179)
Median	59,200	55,850
Min, Max	11,10; 91,00	17,10; 83,20
<b>Baseline 6MWD Kategorie, n (%)</b>		
≥ 75 – < 150 m	4 (4,7)	4 (10,5)
≥ 150 – < 400 m	55 (64,7)	22 (57,9)
≥ 400 m	26 (30,6)	12 (31,6)

ITT-Population	PROPEL (ATB200-03)	
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>FVC (% des Vorhersagewerts) im Sitzen zu Baseline<sup>1</sup></b>		
n	85	38
MW (SD)	70,74 (19,573)	70,04 (21,301)
Median	70,00	71,25
Min, Max	30,5; 132,5	31,5; 122,0
<sup>1</sup> Baseline war der Durchschnitt der letzten beiden Werte, die am oder vor dem Tag der ersten Dosis ermittelt wurden. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); Max: Maximum; Min: Minimum; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten in der Analyse Quelle: [4]		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ERT-vorbehandelt	PROPEL (ATB200-03)	
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>N</b>	<b>65</b>	<b>30</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
n	65	30
MW (SD)	48,1 (12,64)	45,9 (13,49)
Median	48,0 (38,0; 57,0)	46,5 (37,0; 56,0)
Min, Max	21; 74	24; 66
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>		
≥ 18 – < 35	11 (16,9)	7 (23,3)
≥ 35 – < 50	22 (33,8)	11 (36,7)
≥ 50 – < 65	24 (36,9)	9 (30,0)
≥ 65	8 (12,3)	3 (10,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	28 (43,1)	14 (46,7)
Weiblich	37 (56,9)	16 (53,3)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	3 (4,6)	1 (3,3)
Japanisch	2 (3,1)	4 (13,3)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	1 (3,3)
schwarz oder Afroamerikaner	0	1 (3,3)
Hawaiianer oder Pazifikinsulaner	0	0
Weiß	55 (84,6)	22 (73,3)
Andere	5 (7,7)	1 (3,3)

<b>ERT-vorbehandelt</b>	<b>PROPEL (ATB200-03)</b>	
<b>Charakteristika</b>	<b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b>	<b>Alglucosidase alfa/Placebo</b>
<b>Alter bei Diagnose (Jahre)</b>		
n	65	30
MW (SD)	38,4 (13,03)	35,8 (15,81)
Median	39,0 (31,0; 49,0)	39,0 (22,0; 46,0)
Min, Max	1; 63	7; 62
<b>Verwendung von Hilfsmitteln bei Baseline, n (%)</b>		
Ja	16 (24,6)	11 (36,7)
Nein	49 (75,4)	19 (63,3)
<b>Anamnese mit Stürzen, n (%)</b>		
Ja	38 (58,5)	13 (43,3)
Nein	27 (41,5)	17 (56,7)
<b>Anamnese mit IAR, n (%)</b>		
Ja	18 (27,7)	6 (20,0)
Nein	47 (72,3)	24 (80,0)
<b>Baseline 6MWD (Meter)</b>		
n	65	30
MW (SD)	346,942 (110,231)	334,622 (114,023)
Median	352,500 (294,500; 403,000)	345,500 (260,600; 420,000)
Min, Max	79,00; 557,50	112,500; 532,25
<b>6MWD (% des Vorhersagewerts) zu Baseline<sup>1</sup></b>		
n	65	30
MW (SD)	56,574 (15,845)	54,788 (17,375)
Median	58,950 (48,050; 67,450)	55,850 (46,550; 69,000)
Min, Max	11,10; 85,05	17,10; 83,20
<b>Baseline 6MWD Kategorie, n (%)</b>		
≥ 75 – < 150 m	4 (6,2)	4 (13,3)
≥ 150 – < 400 m	43 (66,2)	17 (56,7)
≥ 400 m	18 (27,7)	9 (30,0)
<b>FVC (% des Vorhersagewerts) im Sitzen zu Baseline<sup>1</sup></b>		
n	65	30
MW (SD)	67,85 (19,052)	67,48 (20,993)
Median	68,00 (54,50; 81,00)	69,00 (50,00; 81,50)
Min, Max	30,5; 132,5	31,5; 122,0
<sup>1</sup> Baseline war der Durchschnitt der letzten beiden Werte, die am oder vor dem Tag der ersten Dosis ermittelt wurden. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); Max: Maximum; Min: Minimum; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten in der Analyse Quelle: [4]		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die PROPEL-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische Phase-3-Studie zur Co-Administration von Cipaglucosidase alfa und Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo bei Erwachsenen mit LOPD-Diagnose, die entweder eine ERT mit Alglucosidase alfa erhalten haben, d. h. ERT-vorbehandelt waren, oder die nie mit ERT behandelt wurden (d. h. ERT-naiv). Die geplante Fallzahl betrug 110 Patienten, wobei erwartet wurde, dass insgesamt 100 Patienten (darunter mindestens 30 ERT-naive Patienten) die Studie abschließen.

#### **Haupteinschlusskriterien:**

- Männliche und weibliche Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit einem Körpergewicht beim Screening von  $\geq 40$  kg.
- Gesicherte Diagnose von LOPD gemäß folgenden Kriterien:
  - Mangel an GAA-Enzym
  - GAA-Genotypisierung
- Klassifikation gemäß ERT-Status:
  - ERT-vorbehandelt, definiert als derzeitige ERT-Standardbehandlung (Alglucosidase alfa) in der empfohlenen Dosis und dem richtigen Regime (d. h. 20 mg/kg alle 2 Wochen) für  $\geq 24$  Monate.
    - Spezifisch für Australien, ERT-vorbehandelt, definiert als ERT-Standardbehandlung (Alglucosidase alfa) in der empfohlenen Dosis und Regime, in einer Dosis von 20 mg/kg basierend auf geringem oder idealem Körpergewicht alle 2 Wochen
  - ERT-naiv, ohne jegliche ERT-Behandlung, weder als Studienmedikation noch als kommerziell verfügbare ERT

- Der Patient hat im Sitzen eine FVC  $\geq 30$  % des Vorhersagewertes für gesunde Erwachsene (National Health and Nutrition Examination Survey III) beim Screening.
- Der Patient führt beim Screening zwei valide 6MWT durch. Die Validität wird durch den Prüfarzt bestimmt und muss alle folgenden Kriterien erfüllen:
  - beide Werte zum Screening für 6MWD liegen bei  $\geq 75$  Metern.
  - beide Screening-Werte für 6MWD liegen  $\leq 90$  % des Vorhersagewertes für gesunde Erwachsene.
  - der niedrigste Wert für 6MWD liegt innerhalb von 20 % unter dem höchsten Wert.

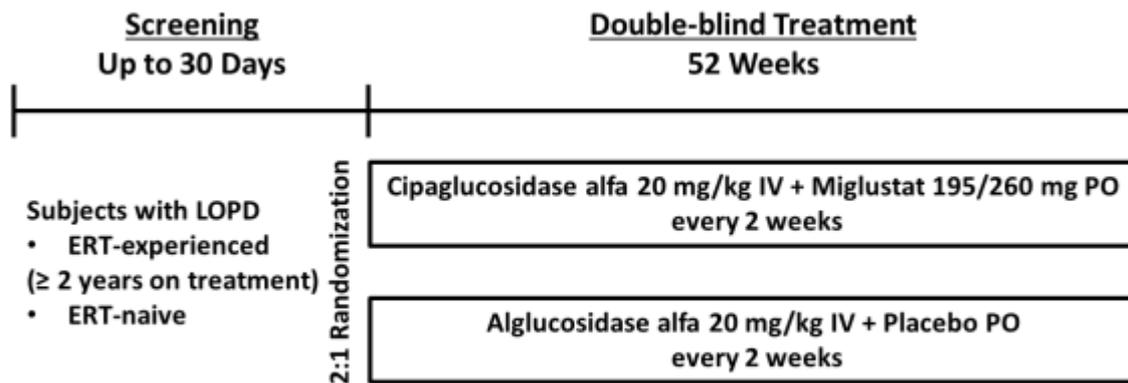
### Hauptausschlusskriterien

- Der Patient erhielt eine Prüftherapie oder pharmakologische Behandlung für Morbus Pompe, außer Alglucosidase alfa, innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 der Studie
- Der Patient erhielt eine Gentherapie für Morbus Pompe
- Der Patient nahm innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 eines der folgenden, in der Studie nicht erlaubten Medikamente ein (Miglitol, Miglustat, Acarbose, Voglibose)
- Der Patient benötigte im Wachzustand die Verwendung einer invasiven oder nichtinvasiven Atemunterstützung für  $> 6$  Stunden pro Tag
- Der Patient hatte eine Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile von Cipagluco­sidase alfa, Alglucosidase alfa oder Miglustat
- Der Patient hatte einen medizinischen Zustand oder andere begleitende Umstände, die nach Meinung des Prüf­arztes ein unangemessenes Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellten.
- Der Patient, falls weiblich, war beim Screening schwanger oder stillte
- Der Patient weigerte sich, sich einem Gentest zu unterziehen

Die Studie bestand aus einem Screening von bis zu 30 Tagen, einer 12-monatigen doppelblinden Behandlungsphase und einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit. Die in Frage kommenden Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2 : 1 entweder in die Behandlungsgruppe Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat oder Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde nach Baseline 6MWD ( $\geq 75 - < 150$  m,  $\geq 150 - < 400$  m oder  $\geq 400$  m) und ERT-Status (ERT-naiv und ERT-vorbehandelt) stratifiziert (Abbildung 4-2). Die ERT-vorbehandelten Patienten erhielten während des Screening-Zeit­raums weiterhin Alglucosidase alfa. Die Behandlung mit Alglucosidase alfa wurde dann ohne Unterbrechung durch eine Studienmedikation

(Cipaglucosidase alfa/Miglustat oder Alglucosidase alfa/Placebo) nach demselben Zeitplan ersetzt. Infusionsvisiten wurden während der gesamten Studie alle 2 Wochen geplant; Bei diesen Visiten wurden in den ersten 6 Wochen der Studie Bewertungen (z. B. klinische Labortests) zur Überwachung der Sicherheit durchgeführt. Nach 6 Monaten der Studienteilnahme war es möglich, die Studienmedikation auch zu Hause zu erhalten.

**Figure 1: Study Design Schematic**



Abbreviations: ERT = enzymereplacement therapy; IV = intra venous(ly); LOPD = late-onset Pompe disease; PO = by mouth

Source: [Study ATB200-03 protocol](#) (Appendix 16.1.1)

Abbildung 4-2: Studiendesign PROPEL

Die Patienten erhielten alle 2 Wochen Cipaglucosidase alfa in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion sowie Miglustat oral eine Stunde vor Infusionsbeginn. Die Dosierung von Miglustat wurde abhängig vom Körpergewicht wie folgt bestimmt:

- Patienten mit  $\geq 40$  bis  $< 50$  kg erhielten 195 mg Miglustat als 3 x 65 mg Kapseln.
- Patienten mit  $\geq 50$  kg erhielten 260 mg Miglustat als 4 x 65 mg Kapseln.

Patienten im Vergleichsarm erhielten Alglucosidase alfa in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion sowie Placebo (entsprechend den Miglustat 65 mg Kapseln).

Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat anhand der 6MWD. Sekundäre Endpunkte untersuchten die Muskelkraft, Motorische Funktionalität und patientenberichtete Morbidität.

Der Studienbeginn fand am 03.12.2018 mit Einschluss des ersten Patienten statt. Der letzte Patient beendete die Studie am 15.12.2020. Es waren keine Interimsanalysen geplant. Der vorgelegte Datenschnitt war am 15.12.2020. Im Dossier werden primär die Daten des finalen CSR vom 17.07.2021 dargestellt.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale waren zwischen den Behandlungsgruppen in der ITT-Population im Allgemeinen ähnlich (Tabelle 4-11). Das

mediane Alter lag bei 48 Jahren im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm und bei 46 Jahren im Algluco­sidase alfa/Placebo-Arm. Der Anteil männlicher Patienten war im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm mit 42,4 % etwas niedriger als im Vergleichsarm mit 52,6 %. Die überwie­gende Mehrheit der Patienten beider Behandlungsarme war weiß und hatte zuvor eine ERT erhalten. Im Median erhielten diese Patienten die ERT schon über 7 Jahre in beiden Behandlungsarmen. Auch das Alter der Patienten bei Diagnose war mit 40 Jahren im Median in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verwendeten 20 % der Patienten zu Studienbeginn ein Hilfsmittel, im Vergleichsarm waren es 28,9 %. Von Stürzen in der Anamnese waren 51,8 % der Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat betroffen und 44,7 % unter Algluco­sidase alfa/Placebo. Es waren bei 21,2 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm IAR in der Anamnese angegeben, im Vergleichsarm betraf dies 15,8 %. Die Baselinewerte für 6MWD und FVC waren vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen.

Für die ERT-vorbehandelten Patienten waren die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale zwischen den Behandlungsgruppen im Allgemeinen ähnlich (Tabelle 4-12). Das mediane Alter lag bei 48 Jahren im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm und bei 46 Jahren im Algluco­sidase alfa/Placebo-Arm. Der Anteil männlicher Patienten war im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm mit 43,1 % etwas niedriger als im Vergleichsarm mit 46,7 %. Die überwie­gende Mehrheit der Patienten beider Behandlungsarme war weiß. Das Alter der Patienten bei Diagnose war mit 39 Jahren im Median in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verwendeten 24,6 % der Patienten zu Studienbeginn ein Hilfsmittel, im Vergleichsarm waren es 36,7 %. Von Stürzen in der Anamnese waren 58,5 % der Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat betroffen und 43,3 % unter Algluco­sidase alfa/Placebo. Es waren bei 27,7 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm IAR in der Anamnese angegeben, im Vergleichsarm betraf dies 20,0 %. Die Baselinewerte für 6MWD und FVC waren vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen.

### **Begleitmedikation während der Studie**

Die Patienten wurden gebeten, alle Medikamente (einschließlich, soweit möglich, Dosierung, Häufigkeit, Startdaten und Stoppdaten) zu melden, die sie zu der Zeit einnahmen und in den letzten 2 Jahren eingenommen hatten. Alle verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Medikamente wurden dokumentiert. Darüber hinaus waren alle nicht-medikamentösen Therapien – einschließlich Physio- und Ergotherapie – zu erfassen. Details zur Verwendung von ambulanten Hilfsmitteln wie einem Stock oder Gehhilfen sowie zur Atemunterstützung wurden ebenfalls dokumentiert. Bei allen Studienvisiten wurden diese Daten erfragt, um Veränderungen erfassen zu können.

Lediglich die Verwendung der folgenden Arzneimittel war den Patienten in der PROPEL-Studie nicht erlaubt:

- Miglitol (Glyset®)
- Miglustat nicht als Studienmedikation (z. B. Zavesca®)

- Alglucosidase alfa (Myozyme<sup>®</sup> oder Lumizyme<sup>®</sup>) nachdem eine Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa/Miglustat begonnen wurde
- Acarbose (z. B. Precose<sup>®</sup> oder Glucobay<sup>®</sup>)
- Voglibose (z. B. Volix<sup>®</sup>, Vocarb<sup>®</sup> oder Volibo<sup>®</sup>)
- Jede experimentelle oder andere Prüfmedikation.

Patienten, die vor Tag 1 der Studie  $\beta$ 2-Rezeptoragonisten einnahmen, mussten während der Studie eine stabile Dosierung beibehalten.

Damit war Patienten in beiden Studienarmen der Zugang zu nicht-medikamentösen Maßnahmen wie Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie sowie Ergotherapie – sofern indiziert – möglich.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde anhand der Kriterien Alter, Abstammung, Krankheitsdauer und -schwere (über 6MWD und FVC) bewertet. Die PROPEL-Studie wurde an 62 Standorten in 24 Ländern durchgeführt, darunter in Deutschland und zeigt eine repräsentative Patientenpopulation für diese seltene Erkrankung. Es kann daher von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROPEL (ATB200-03)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die PROPEL-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral erstellt und verwaltet. Die Patienten wurden auf die beiden Behandlungsarme Cipaglucoxidase alfa/Miglustat und Alglucosidase alfa/Placebo mit einem Zuteilungsverhältnis von 2 : 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nachfolgenden Faktoren: 6MWD zu Baseline ( $\geq 75 - < 150$  m,  $\geq 150 - < 400$  m,  $\geq 400$  m) und ERT-Status (naiv; vorbehandelt). Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Endpunkt untersucht in PROPEL-Studie
<b>Mortalität</b>	
Anzahl Todesfälle	•
<b>Morbidität</b>	
6MWD	•
FVC	•
MMT	•
QMT	•
PROMIS	•
GSGC	•
TUG	•
R-PAct	•
EQ-5D-VAS	•
SGIC	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Nicht untersucht	-
<b>Sicherheit</b>	
UE (auch SOC und PT)	•
UE nach Schweregrad (auch SOC und PT)	•

Endpunkt	Endpunkt untersucht in PROPEL-Studie
SUE (auch SOC und PT)	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•
<p>•: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Preferred Terms; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen); SGIC: Subject's Global Impression of Change; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TUG: Timed Up and Go; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>	

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

#### 4.3.1.3.1.1 Todesfälle

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Todesfälle

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	Die Anzahl der Todesfälle wird im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

In der PROPEL-Studie traten keine Todesfälle auf [4].

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.2 6MWD – RCT**

Tabelle 4-17: Operationalisierung von 6MWD

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6MWD (die im 6MWT zurückgelegte Strecke in Metern) von Baseline bis Woche 52.</p> <p>Der Test wurde beim Screening und zu den Wochen 12, 26, 38 und 52 durchgeführt. Die Patienten wurden angewiesen, 6 Minuten lang so weit wie möglich auf einer ebenen Fläche zu gehen (nicht zu laufen oder zu joggen). Die Verwendung eines Hilfsmittels (z. B. Stock, Gehhilfe oder Rollator) zur Durchführung des 6MWT war erlaubt. Jedes Gerät, das beim Screening verwendet wurde, war für alle nachfolgenden Tests erforderlich.</p> <p>Der klinische Prüfer hat eine Bewertung der Validität (d. h. gültig oder ungültig) nach detaillierten Kriterien im Functional Assessment Manual vorgenommen [42]. Die Durchführung des 6MWT wurde wenn möglich stets vom selben qualifizierten und geschulten Prüfer durchgeführt [42].</p> <p>Eine Videoaufzeichnung des 6MWT konnte bei allen Visiten und Zustimmung des Patienten an bestimmten Standorten durchgeführt werden, an denen dies machbar war. Die Beurteilung der Validität durch den klinischen Prüfer entschied über den Einschluss des Patienten beim Screening.</p> <p>Außerdem wird der 6MWT zweimal zum Ende der Studie gemessen (Woche 52 / Early Termination [ET] Visite). Der Durchschnitt der beiden Werte wird für die Analyse verwendet.</p> <p>Als sekundärer Endpunkt der Studie war geplant, die Veränderung der 6MWD zu Woche 26 auszuwerten. Diese Analyse und alle weiteren Zeitpunkte befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung der 6MWD von Baseline bis Woche 52 sowie Responderanalysen. Hierfür wurden klinisch relevante Schwellen (Minimal Important Difference, MID) definiert, um eine Verschlechterung, Verbesserung oder Stabilität der 6MWD anzugeben: In dem Fall, dass die Resultate &lt; -6 % bzw. -7 % basierend auf der prozentualen Veränderung von Baseline abweichen, werden diese als Verschlechterung eingestuft, bei -6 % bzw. -7 % bis &lt; +6 % bzw. +7 % können diese als stabil und bei <math>\geq +6\%</math> bzw. +7 % als Verbesserung eingestuft werden. Für 6MWD waren Responderanalysen prädefiniert mit LOCF als Imputationsmethode und Woche 52 als Zeitpunkt der Auswertung. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinewerte sein.</p> <p>Neben der ITT-Population, die als Basis für die Analyse diente, wurden für die Veränderung der 6MWD sowie die Responderanalysen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die einen Patienten ausschließen. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6MWD war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert [4].</p> <p>Weiterhin wurden die Veränderung der 6MWD sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); 6MWT: 6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest); ET: Early Termination; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 6MWD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „6MWD“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Baseline (in Metern)</b>			
n/N (%)	85/85 (100)	38/38 (100)	-
MW (SD)	357,93 (111,843)	350,14 (119,776)	
<b>Änderung zu Woche 52 (in Metern)</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)	Hedges' g 0,06
MW (SD)	20,56 (42,266)	17,40 (69,695)	[-0,329; 0,449] 0,7623
LS MW (SE)	21,44 (5,754)	16,11 (8,581)	LS MD 5,33
95 %-KI	10,04; 32,84	-0,90; 33,11	[-15,21; 25,88] 0,608
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einem MMRM Model, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweise:</p> <p>Alle Werte, die im Studienbericht enthalten sind, wurden übernommen. Ergänzende Werte wurden mit dem Programm R als Näherung kalkuliert.</p> <p>Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quellen: [4; 9]</p>			

Die Analyse zeigt, dass die mittlere Veränderung der 6MWD im Vergleich zu Baseline im Cipaglucosidase alfa/Miglustat-Arm höher war als im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm. Sie lag bei 20,56 m (SD: 42,266) und im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm bei 17,40 m (SD: 69,695). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	RR	OR	ARR
N	85	38	-	-	-
<b>Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	33 (39)	9 (24)	1,64 [0,899; 2,991] 0,1070	2,30 [0,882; 6,007] 0,0886	0,15 [-0,008; 0,309] 0,0623
<b>Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	41 (48)	22 (58)	0,81 [0,585; 1,114] 0,1928	0,59 [0,253; 1,372] 0,2200	-0,11 [-0,290; 0,063] 0,2083
<b>Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	11 (13)	7 (18)	0,79 [0,344; 1,807] 0,5734	0,73 [0,242; 2,207] 0,5775	-0,04 [-0,173; 0,098] 0,5909
<b>Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	37 (44)	9 (24)	1,82 [0,999; 3,330] 0,0505	2,76 [1,073; 7,093] 0,0352	0,19 [0,032; 0,356] 0,0188
<b>Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	35 (41)	19 (50)	0,81 [0,550; 1,185] 0,2753	0,65 [0,286; 1,465] 0,2971	-0,10 [-0,280; 0,085] 0,2942
<b>Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	13 (15)	10 (26)	0,62 [0,310; 1,257] 0,1867	0,52 [0,195; 1,402] 0,1978	-0,10 [-0,251; 0,058] 0,2211
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Hinweis: Alle Werte, die im Studienbericht enthalten sind, wurden übernommen. Ergänzende Werte wurden mit dem Programm R als Näherung kalkuliert.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal</p>					

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	RR	OR	ARR
Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>					
Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quelle: [9]					

Für Patienten unter Cipaglusidase alfa/Miglustat war deutlich häufiger eine Verbesserung der 6MWD um 7 % oder 6 % zu beobachten als unter Alglucosidase alfa/Placebo. Eine stabile Erkrankung sowie eine Verschlechterung um 7 % oder 6 % lag prozentual durchwegs häufiger im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor. Dieser numerische Unterschied wies jedoch keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	37	-
<b>Baseline (in Metern)</b>			
n/N (%)	85/85 (100)	37/37 (100)	-
MW (SD)	357,93 (111,843)	350,95 (121,322)	
<b>Änderung zu Woche 52 (in Metern)</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	36/37 (97)	Hedges` g
MW (SD)	20,56 (42,266)	8,02 (40,564)	0,30 [-0,096; 0,693] 0,1381
LS MW (SE)	21,31 (4,649)	7,10 (7,043)	LS MD
95 %-KI	12,10; 30,53	-6,86; 21,06	14,21 [-2,60; 31,02] 0,097
<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einem MMRM Model, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Hinweise: Alle Werte, die im Studienbericht enthalten sind, wurden übernommen. Ergänzende Werte wurden mit dem Programm R als Näherung kalkuliert.			

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.			
6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)			
Quellen: [4; 9]			

Die Sensitivitätsanalyse zeigt analog zur Hauptanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	RR	OR	ARR
N	85	37	-	-	-
<b>Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	33 (39)	8 (22)	1,74 [0,913; 3,308] 0,0923	2,43 [0,917; 6,434] 0,0743	0,16 [0,001; 0,320] 0,0484
<b>Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	41 (48)	22 (59)	0,80 [0,582; 1,106] 0,1779	0,58 [0,248; 1,351] 0,2063	-0,12 [-0,300; 0,061] 0,1940
<b>Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	11 (13)	7 (19)	0,77 [0,333; 1,770] 0,5362	0,71 [0,232; 2,149] 0,5394	-0,04 [-0,179; 0,096] 0,5553
<b>Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	37 (44)	8 (22)	1,94 [1,020; 3,694] 0,0433	2,92 [1,117; 7,616] 0,0289	0,21 [0,042; 0,368] 0,0137
<b>Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	35 (41)	19 (51)	0,80	0,64	-0,10

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	RR	OR	ARR
			[0,547; 1,175] 0,2571	[0,282; 1,443] 0,2802	[-0,289; 0,083] 0,2771
<b>Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	13 (15)	10 (27)	0,61 [0,302; 1,234] 0,1695	0,51 [0,188; 1,367] 0,1791	-0,10 [-0,259; 0,055] 0,2032
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Hinweis: Alle Werte, die im Studienbericht enthalten sind, wurden übernommen. Ergänzende Werte wurden mit dem Programm R als Näherung kalkuliert.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Die Sensitivitätsanalyse zeigt im Unterschied zur Hauptanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil von Cipaglucosidase alfa/Miglustat gegenüber dem Vergleichsarm für die Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline um 6 % (RR: 1,94; 95 %-KI [1,020; 3,694]; p = 0,0433 (Tabelle 4-22)). In den anderen durchgeführten Responderanalysen war analog zur Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglicosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>Baseline (in Metern)</b>			
n/N (%)	65/65 (100)	30/30 (100)	-
MW (SD)	346,94 (110,213)	334,62 (114,023)	
<b>Änderung zu Woche 52 (in Metern)</b>			
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)	Hedges' g 0,39 [-0,054; 0,838] 0,0850
MW (SD)	16,34 (39,462)	0,70 (39,841)	
LS MW (SE)	17,04 (5,151)	0,59 (7,569)	LS MD 16,45 [-1,86; 34,77] 0,078
95 %-KI	6,79; 27,29	-14,5; 15,65	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einem MMRM Model, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweise: Alle Werte, die im Studienbericht enthalten sind, wurden übernommen. Ergänzende Werte wurden mit dem Programm R als Näherung kalkuliert. Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quellen: [4; 9]</p>			

Die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigt analog zur ITT-Population keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Veränderung der 6MWD (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Alglu­co­sidase alfa/Placebo		
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglu­co­sidase alfa/Placebo	RR	OR	ARR
N	65	30	-	-	-
<b>Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	23 (35)	4 (13)	2,78 [1,005; 7,674] 0,0488	3,74 [1,123; 12,429] 0,0316	0,22 [0,057; 0,392] 0,0086
<b>Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	33 (51)	19 (63)	0,77 [0,545; 1,095] 0,1470	0,53 [0,209; 1,335] 0,1776	-0,15 [-0,354; 0,058] 0,1597
<b>Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %</b>					
n (%)	9 (14)	7 (23)	0,66 [0,284; 1,526] 0,3294	0,57 [0,175; 1,828] 0,3409	-0,08 [-0,243; 0,089] 0,3646
<b>Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	26 (40)	4 (13)	3,11 [1,129; 8,576] 0,0282	4,35 [1,333; 14,201] 0,0148	0,27 [0,096; 0,438] 0,0023
<b>Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	28 (43)	16 (53)	0,79 [0,517; 1,210] 0,2797	0,63 [0,258; 1,524] 0,3031	-0,11 [-0,329; 0,101] 0,2980
<b>Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %</b>					
n (%)	11 (17)	10 (33)	0,54 [0,263; 1,089] 0,0844	0,41 [0,144; 1,175] 0,0970	-0,15 [-0,341; 0,035] 0,1114
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Hinweis: Alle Werte, die im Studienbericht enthalten sind, wurden übernommen. Ergänzende Werte wurden mit dem Programm R als Näherung kalkuliert.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>					

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	RR	OR	ARR
Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>					
Quelle: [9]					

Die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigt im Unterschied zur ITT-Population einen statistisch signifikanten Vorteil von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber dem Vergleichsarm für die Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline um 6 % (RR: 3,11; 95 %-KI [1,129; 8,576]; p = 0,0282 (Tabelle 4-24). Dieser Vorteil ist noch stärker ausgeprägt als derjenige in der Sensitivitätsanalyse der ITT-Population (Tabelle 4-22). Außerdem konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber dem Vergleichsarm für die Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline um 7 % gezeigt werden (RR: 2,78; 95 %-KI [1,005; 7,674]; p = 0,0488). In den anderen durchgeführten Responderanalysen war analog zur ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.3 FVC – RCT**

Tabelle 4-25: Operationalisierung von FVC

Studie	Operationalisierung
<p>PROPEL (ATB200-03)</p>	<p>Die FVC war als sekundärer Endpunkt der PROPEL-Studie geplant und misst den Behandlungseffekt auf die Lungenfunktion der Patienten. Betrachtet wurde hierbei die Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) im Sitzen vom Baselinewert bis Woche 52. Die Testung wurde beim ersten und zweiten Screening, sowie in den Wochen 12, 26, 38 und 52/ET durchgeführt. Als Baselinewert wurde der höhere Wert der beiden Screening-Messungen verwendet.</p> <p>Wenn möglich, wurde der Test stets durch denselben Prüfer durchgeführt, wobei die Identität und Qualifikation dokumentiert wurden. Eine Schulung des Personals fand vor Ort statt. Der Test sollte entsprechend eines separaten Handbuches durchgeführt werden. Der verwendete Test für die Studie sollte von einem zentralen Anbieter für Lungenfunktionstests stammen.</p> <p>Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung der FVC von Baseline bis Woche 52 sowie Responderanalysen. Hierfür wurden MIDs definiert, um eine Verschlechterung, Verbesserung oder Stabilität der FVC anzugeben: In dem Fall, dass die Resultate &lt; 3 % basierend auf der prozentualen Veränderung von Baseline abweichen, werden diese als Verschlechterung eingestuft, bei 3 % bis &lt; +3 % können diese als stabil und bei ≥ +3 % als Verbesserung eingestuft werden. Für FVC waren Responderanalysen prädefiniert mit LOCF als Imputationsmethode und Woche 52 als Zeitpunkt der Auswertung. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinerwerte sein.</p> <p>Neben der ITT-Population, die als Basis für die Analyse diente, wurden für die Veränderung der FVC sowie die Responderanalysen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die einen Patienten ausschließen. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6MWD war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert [4].</p> <p>Weiterhin wurden die Veränderung der FVC sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
<p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ET: Early Termination; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>	

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FVC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „FVC“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	38/38 (100)	-
MW (SD)	70,74 (19,691)	70,04 (21,301)	
<b>Änderung zu Woche 52 (% des Vorhersagewerts)</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	38/38 (100)	Hedges` g 0,45 [0,067; 0,842] 0,0215
MW (SD)	-0,93 (6,231)	-3,64 (5,170)	
LS MW (SE)	-1,06 (0,634)	-3,38 (0,954)	LS MD 2,32 [0,016; 4,621] 0,0484
95 %-KI	-2,312; 0,199	-5,266; -1,484	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Die mittlere Veränderung der Lungenfunktion gemessen mittels FVC (% des Vorhersagewerts) und verglichen zum Baselinewert lag im Cipaglusosidase alfa/Miglustat-Arm bei -0,93 (SD: 6,231) und im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm bei -3,64 (SD: 5,170). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Cipaglusosidase alfa/Miglustat (LS MD: 2,32; 95 %-KI [0,016; 4,621]; p = 0,0484), der jedoch auf Basis des Hedges' g nicht als klinisch relevant einzustufen ist (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PRO- PEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	22 (26)	1 (3)	9,99 [1,487; 67,172] 0,0179	12,99 [1,744; 96,774] 0,0123	0,25 [0,137; 0,354] < 0,0001
<b>Keine Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	31 (36)	17 (45)	0,80 [0,512; 1,236] 0,3097	0,66 [0,293; 1,495] 0,3214	-0,09 [-0,275; 0,091] 0,3236

PRO- PEL ITT	Behandlungsarm		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
<b>Verschlechterung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	32 (38)	20 (53)	0,71 [0,462; 1,079] 0,1082	0,54 [0,249; 1,176] 0,1207	-0,15 [-0,345; 0,039] 0,1176
<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi <sup>2</sup> -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: [9]					

Nach 52 Wochen Behandlung wurde bei 22 Patienten (26 %) im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm und bei einem Patienten (3 %) im Vergleichsarm eine Verbesserung der Lungenfunktion um 3 % des Vorhersagewerts mittels FVC festgestellt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (RR: 9,99; 95 %-KI [1,487; 67,172]; p = 0,0179).

Bei der Analyse der Verschlechterung der Lungenfunktion um 3 % sowie bei der Responderanalyse der Patienten, die keine Änderung um 3 % aufwiesen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	37	-
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	37/37 (100)	-
MW (SD)	70,74 (19,691)	69,68 (21,475)	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	37	-
<b>Änderung zu Woche 52 (% des Vorhersagewerts)</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	37/37 (100)	Hedges' g 0,51
MW (SD)	-0,93 (6,231)	-3,95 (4,892)	[0,119; 0,903] 0,0107
LS MW (SE)	-1,04 (0,624)	-3,70 (0,953)	LS MD 2,66
95 %-KI	-2,278; 0,194	-5,589; -1,814	[0,370; 4,949] 0,0232
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinerwert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

In der Sensitivitätsanalyse lag die mittlere Veränderung der Lungenfunktion gemessen mittels FVC (% des Vorhersagewerts) und verglichen zum Baselinewert im Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm bei -0,93 (SD: 6,231) und im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm bei -3,95 (SD: 4,892). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Cipaglusidase alfa/Miglustat (LS MD: 2,66; 95 %-KI [0,370; 4,949]; p = 0,0232), der jedoch auf Basis des Hedges' g nicht als klinisch relevant einzustufen ist (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse

PRO- PEL ITT	Behandlungsarm		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	37	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	22 (26)	0 (0)	4,89 [1,406; 17,013] 0,0126	6,55 [1,633; 26,311] 0,0080	0,27 [0,178; 0,367] < 0,0001
<b>Keine Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	31 (36)	17 (46)	0,79 [0,506; 1,218] 0,2807	0,65 [0,285; 1,462] 0,2937	-0,10 [-0,285; 0,087] 0,2957
<b>Verschlechterung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	32 (38)	20 (54)	0,68 [0,445; 1,029] 0,0679	0,49 [0,223; 1,090] 0,0807	-0,17 [-0,366; 0,018] 0,0760
<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi <sup>2</sup> -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quelle: [9]					

In der Sensitivitätsanalyse wurde nach 52 Wochen Behandlung bei 22 Patienten (26 %) im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung der Lungenfunktion um 3 % des Vorhersagewerts mittels FVC festgestellt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (RR: 4,89; 95 %-KI [1,406; 17,013]; p = 0,0126).

Bei der Analyse der Verschlechterung der Lungenfunktion um 3 % sowie bei der Responderanalyse der Patienten, die keine Änderung um 3 % aufwiesen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	30/30 (100)	-
MW (SD)	67,80 (19,199)	67,48 (20,993)	
<b>Änderung zu Woche 52 (% des Vorhersagewerts)</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	30/30 (100)	Hedges` g 0,72 [0,276; 1,168] 0,0015
MW (SD)	0,05 (5,843)	-4,02 (5,009)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,688)	-3,64 (1,019)	LS MD 3,51 [1,027; 5,995] 0,0061
95 %-KI	-1,492; 1,244	-5,661; -1,609	
<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen. ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quelle: [9]			

In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten lag die mittlere Veränderung der Lungenfunktion gemessen mittels FVC (% des Vorhersagewerts) und verglichen zum Baselinewert im Cipaglucosidase alfa/Miglustat-Arm bei 0,05 (SD: 5,843) und im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm bei -4,02 (SD: 5,009). Es zeigte sich, analog zu Haupt- und Sensitivitätsanalyse, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Cipaglucosidase alfa/Miglustat (LS MD: 3,51; 95 %-KI [1,027; 5,995]; p = 0,0061), der für diese Subpopulation auf Basis des Hedges`g als klinisch relevant anzusehen ist (95 %-KI des Hedges`g [0,276; 1,168]) (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der FVC bis Woche 52 (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosi- dase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	18 (28)	0 (0)	7,06 [1,384; 36,041] 0,0187	10,48 [1,685; 65,182] 0,0117	0,29 [0,182; 0,403] < 0,0001
<b>Keine Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	28 (43)	14 (47)	0,89 [0,555; 1,414] 0,6121	0,79 [0,318; 1,969] 0,6149	-0,05 [-0,263; 0,155] 0,6149
<b>Verschlechterung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %</b>					
n (%)	19 (29)	16 (53)	0,55 [0,327; 0,920] 0,0229	0,36 [0,147; 0,897] 0,0282	-0,24 [-0,450; - 0,027] 0,0271
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: [9]</p>					

In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten wurde nach 52 Wochen Behandlung bei 18 Patienten (28 %) im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichsarm eine Verbesserung der Lungenfunktion um 3 % des Vorhersagewerts mittels FVC festgestellt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat (RR: 7,06; 95 %-KI [1,384; 36,041]; p = 0,0187).

Bei der Analyse der Verschlechterung der Lungenfunktion um 3 % zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Alglucosidase alfa/Placebo (RR: 0,55; 95 %-KI [0,327; 0,920]; p = 0,0229).

Bei der Responderanalyse der Patienten, die keine Änderung um 3 % aufwiesen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-32).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

## 4.3.1.3.1.4 MMT – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von MMT

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p data-bbox="403 376 1399 562">Die Veränderung des MMT (Veränderung der Muskelkraft verschiedener Muskelgruppen) vom Baselinewert zu Woche 52 war als sekundärer Endpunkt der Studie festgelegt. Der Test wurde beim ersten Screening und in den Wochen 12, 26, 38 und 52/ET durchgeführt. Zusätzlich zum MMT der unteren und oberen Extremitäten wurde aus diesen beiden Skalen ein Gesamtscore gebildet. Außerdem wurden die proximalen Muskelgruppen mittels MMT gemessen.</p> <p data-bbox="403 573 1399 875">Im Speziellen wurden die Muskelgruppen der Schulterabduktoren, der Schulteradduktoren, der Ellenbogenstrecker, der Ellenbogenbeuger, der Hüftbeuger, der Hüftabduktoren, der Hüftadduktoren, der Kniestrecker und der Kniebeuger jeweils rechts und links getestet. Die ärztliche, qualitative Bewertung der manuellen Muskelkraft bei bestimmten körperlichen Übungen wurde unter Verwendung der MRC-Skala (0 bis 5 Punkte, wobei 0 für keine Muskelkontraktion, 1 für tastbare Zuckung und die Spur einer Kontraktion, 2 für aktive Bewegung unter Aufhebung der Schwerkraft, 3 für aktive Bewegung gegen die Schwerkraft, 4 für aktive Bewegung gegen Widerstand und 5 für eine normale Funktionsfähigkeit steht) für einzelne Muskeln quantifiziert [58]. Die zusammenfassenden Scores für die jeweiligen Muskelgruppen wurden wie folgt gebildet:</p> <ul data-bbox="459 887 1399 1160" style="list-style-type: none"> <li>• untere Extremitäten: Addition der Werte für 8 MMTs der Hüfte und der Knie mit einer Spannweite des Scores von 0 bis 40 Punkten</li> <li>• obere Extremitäten: Addition der Werte für 8 MMTs der Schultern und der Ellbogen mit einer Spannweite des Scores von 0 bis 40 Punkten</li> <li>• proximale Muskelgruppe: Addition der Werte für 8 MMTs der Schultern und der Hüfte mit einer Spannweite des Scores von 0 bis 40 Punkten</li> <li>• Gesamtscore: Addition der Scores für untere und obere Extremitäten mit einer Spannweite des Scores von 0 bis 80 Punkten</li> </ul> <p data-bbox="403 1171 1399 1686">Vor der Durchführung war es Aufgabe des Prüfers die Übungen im Detail zu erklären sowie die korrekte Durchführung zu demonstrieren. Die Patienten waren dazu angehalten, die Bewegung eines Gelenks über den gesamten Bewegungsumfang gegen die Schwerkraft und danach gegen einen Widerstand auszuführen. Die Bewegung wurde anhand der MRC Skala entsprechend der Leistung eingeordnet. Sollte der Patient nicht in der Lage sein, die Übung komplett durchzuführen, mussten folgende Limitationsfaktoren betrachtet werden. Zum einen ob die Aufgabe komplett verstanden wurde, ob der Bewegungsumfang der Patienten für die Aufgabe ausreichend ist und ob die Aufgabe aufgrund von Schwäche nicht durchgeführt oder beendet werden konnte. Nach Feststellung des Limitationsfaktors wurde entweder dem Patienten die Aufgabe erneut erklärt, bzw. vorgeführt, entschieden, ob die Gelenkeinschränkung für die beeinträchtigte Leistung verantwortlich ist, oder die Position, in der die Aufgaben durchgeführt wurde, verändert, sodass eine Durchführung für den Patienten besser machbar ist. Sollte die Durchführung schmerzhaft sein, kann der Test weiter fortgeführt werden (sofern der Prüfer entscheidet, dass der Schmerz keinen Einfluss auf die Leistung hat), ansonsten wird der Test unterbrochen. Das Auftreten von Schmerzen wurde in den Studienunterlagen vermerkt. Die Durchführung des MMT wurde wenn möglich stets vom selben qualifizierten und geschulten Prüfer durchgeführt [42].</p> <p data-bbox="403 1697 1399 1989">Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung des MMT von Baseline bis Woche 52 sowie Responderanalysen. Hierfür wurden MIDs von 7 % Veränderung (präspezifiziert nur für die Muskelgruppe untere Extremitäten) und 15 % der Skalenspannweite (entspricht 6 bzw. 12 Punkten) definiert, um eine Verschlechterung oder Verbesserung der Muskelfunktion anzugeben. Basis der Analysen ist jeweils die ITT-Population. Für MMT waren Responderanalysen mit 7 % prädefiniert mit LOCF als Imputationsmethode und Woche 52 als Zeitpunkt der Auswertung. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinewerte sein. Für die <i>post hoc</i> durchgeführte Responderanalyse mit 15 % der Skalenspannweite wurde ebenfalls mittels LOCF imputiert, jedoch der gesamte</p>

Studienzeitraum betrachtet. Weiterhin wurden die Veränderung des MMT analysiert sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten durchgeführt.
ET: Early Termination; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention-to-Treat; MMT: MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MMT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MMT“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung im MMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>MMT-Werte über alle Muskeln in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	35/38 (92)	-
MW (SD)	28,17 (5,785)	27,91 (6,280)	

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	35/38 (92)	Hedges` g 0,21
MW (SD)	1,56 (3,783)	0,83 (2,561)	[-0,189; 0,607] 0,3031
LS MW (SE)	1,64 (0,386)	0,64 (0,592)	LS MD 0,99
95 %-KI	0,872; 2,404	-0,529; 1,817	[-0,426; 2,415] 0,1680
<b>MMT-Wert über alle Muskeln in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	83/85 (98)	38/38 (100)	-
MW (SD)	34,29 (3,582)	34,76 (4,824)	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	83/85 (98)	38/38 (100)	Hedges` g 0,24
MW (SD)	1,51 (3,400)	0,68 (3,511)	[-0,147; 0,623] 0,2256
LS MW (SE)	1,54 (0,322)	0,61 (0,482)	LS MD 0,94
95 %-KI	0,906; 2,181	-0,350; 1,561	[-0,229; 2,105] 0,1140
<b>MMT-Wert über alle Muskeln in der proximalen Muskelgruppe</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)	-
MW (SD)	27,91 (4,990)	27,65 (5,827)	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)	Hedges` g 0,25
MW (SD)	1,73 (3,857)	0,84 (2,794)	[-0,140; 0,640] 0,2096
LS MW (SE)	1,82 (0,392)	0,65 (0,588)	LS MD 1,17
95 %-KI	1,044; 2,597	-0,518; 1,812	[-0,249; 2,596] 0,1049

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>MMT-Gesamtscore</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	35/38 (92)	-
MW (SD)	62,58 (8,236)	62,69 (9,716)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	35/38 (92)	Hedges' g 0,29 [-0,108; 0,690] 0,1534
MW (SD)	3,07 (6,341)	1,37 (4,326)	
LS MW (SE)	3,24 (0,619)	1,00 (0,947)	LS MD 2,24 [-0,033; 4,514] 0,0534
95 %-KI	2,009; 4,462	-0,883; 2,874	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Der MMT wurde für verschiedene Muskeln durchgeführt, die in Gruppen zusammengefasst wurden. In allen Muskelgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung im MMT (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	17 (20)	3 (8)	2,39 [0,719; 7,964] 0,1549	2,68 [0,733; 9,789] 0,1363	0,11 [-0,012; 0,232] 0,0760
<b>Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	4 (5)	0 (0)	1,26 [0,293; 5,417] 0,7570	1,28 [0,277; 5,879] 0,7540	0,04 [-0,000; 0,088] 0,0519
<b>Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	15 (18)	4 (11)	1,60 [0,594; 4,336] 0,3511	1,74 [0,541; 5,630] 0,3519	0,07 [-0,062; 0,197] 0,3087
<b>Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	2 (2)	2 (5)	0,43 [0,055; 3,417] 0,4272	0,43 [0,059; 3,189] 0,4114	-0,03 [-0,108; 0,049] 0,4662
<b>Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der proximalen Muskelgruppe MID = 15 %</b>					
n (%)	17 (20)	6 (16)	1,22 [0,543; 2,764] 0,6254	1,31 [0,447; 3,855] 0,6203	0,04 [-0,102; 0,174] 0,6083
<b>Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der proximalen Muskelgruppe MID = 15 %</b>					
n (%)	5 (6)	1 (3)	2,14 [0,228; 20,096] 0,5051	2,14 [0,241; 19,013] 0,4944	0,03 [-0,043; 0,101] 0,4239
<b>Verbesserung um 12 Punkte im MMT gegenüber Baseline im Gesamtscore MID = 15 %</b>					
n (%)	6 (7)	0 (0)	1,72 [0,429; 6,880] 0,4444	1,79 [0,411; 7,789] 0,4381	0,07 [0,016; 0,127] 0,0116

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verschlechterung um 12 Punkte im MMT gegenüber Baseline im Gesamtscore MID = 15 %</b>					
n (%)	1 (1)	1 (3)	0,42 [0,022; 8,047] 0,5685	0,42 [0,025; 7,301] 0,5554	-0,01 [-0,071; 0,041] 0,6024
<b>Verbesserung im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 7 %</b>					
n (%)	29 (34)	9 (24)	1,39 [0,747; 2,584] 0,2982	1,67 [0,660; 4,248] 0,2781	0,09 [-0,067; 0,254] 0,2545
<b>Verschlechterung im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 7 %</b>					
n (%)	15 (18)	7 (18)	1,08 [0,513; 2,289] 0,8340	1,12 [0,376; 3,362] 0,8347	0,01 [-0,121; 0,150] 0,8325
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Es konnte in den Responderanalysen zur Muskelfunktion mittels MMT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden werden.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung im MMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglicosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>MMT-Werte über alle Muskeln in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	27/30 (90)	-
MW (SD)	26,56 (5,215)	26,11 (5,813)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	27/30 (90)	Hedges` g 0,20 [-0,252; 0,658] 0,3821
MW (SD)	1,62 (4,129)	0,85 (2,811)	
LS MW (SE)	1,60 (0,486)	0,90 (0,735)	LS MD 0,70 [-1,081; 2,486] 0,4355
95 %-KI	0,636; 2,570	-0,563; 2,364	
<b>MMT-Wert über alle Muskeln in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	63/65 (97)	30/30 (100)	-
MW (SD)	33,71 (3,631)	34,23 (5,263)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	63/65 (97)	30/30 (100)	Hedges` g 0,37 [-0,071; 0,805] 0,1006
MW (SD)	1,76 (3,534)	0,43 (3,720)	
LS MW (SE)	1,73 (0,388)	0,51 (0,570)	LS MD 1,21 [-0,182; 2,608] 0,0874
95 %-KI	0,954; 2,498	-0,622; 1,647	
<b>MMT-Wert über alle Muskeln in der proximalen Muskelgruppe</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)	-
MW (SD)	26,56 (4,505)	26,41 (5,723)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)	Hedges` g 0,30 [-0,141; 0,748] 0,1809
MW (SD)	1,79 (4,150)	0,66 (2,468)	
LS MW (SE)	1,75 (0,470)	0,73 (0,693)	

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
95 %-KI	0,816; 2,687	-0,649; 2,107	LS MD 1,02 [-0,675; 2,720] 0,2342
<b>MMT-Gesamtscore</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	27/30 (90)	-
MW (SD)	60,41 (7,648)	60,30 (9,607)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	27/30 (90)	Hedges' g 0,37 [-0,092; 0,824] 0,1170
MW (SD)	3,38 (6,837)	1,07 (4,590)	
LS MW (SE)	3,37 (0,768)	1,10 (1,163)	LS MD 2,27 [-0,549; 5,093] 0,1129
95 %-KI	1,838; 4,896	-1,219; 3,410	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzyersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Der MMT wurde in der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analog zur ITT-Population für verschiedene Muskeln durchgeführt, die in Gruppen zusammengefasst wurden. In allen Muskelgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung im MMT (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	14 (22)	3 (10)	1,98 [0,591; 6,656] 0,2674	2,18 [0,581; 8,216] 0,2474	0,10 [-0,050; 0,249] 0,1900
<b>Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	4 (6)	0 (0)	1,85 [0,292; 11,792] 0,5130	1,92 [0,286; 12,956] 0,5015	0,06 [-0,001; 0,113] 0,0534
<b>Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	13 (20)	3 (10)	1,88 [0,607; 5,842] 0,2728	2,12 [0,559; 8,017] 0,2693	0,09 [-0,054; 0,242] 0,2132
<b>Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	1 (2)	2 (7)	0,21 [0,016; 2,765] 0,2368	0,21 [0,019; 2,395] 0,2101	-0,05 [-0,147; 0,043] 0,2828
<b>Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der proximalen Muskelgruppe MID = 15 %</b>					
n (%)	13 (20)	5 (17)	1,16 [0,468; 2,873] 0,7481	1,22 [0,372; 3,986] 0,7455	0,03 [-0,133; 0,188] 0,7397
<b>Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der proximalen Muskelgruppe MID = 15 %</b>					
n (%)	4 (6)	1 (3)	1,70 [0,172; 16,844] 0,6502	1,70 [0,182; 15,890] 0,6417	0,02 [-0,065; 0,111] 0,6060
<b>Verbesserung um 12 Punkte im MMT gegenüber Baseline im Gesamtscore MID = 15 %</b>					
n (%)	6 (9)	0 (0)	2,65 [0,455; 15,452] 0,2780	2,88 [0,453; 18,343] 0,2625	0,09 [0,020; 0,163] 0,0117

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglicosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verschlechterung um 12 Punkte im MMT gegenüber Baseline im Gesamtscore MID = 15 %</b>					
n (%)	1 (2)	1 (3)	0,42 [0,022; 8,047] 0,5685	0,42 [0,025; 7,301] 0,5554	-0,02 [-0,090; 0,052] 0,6010
<b>Verbesserung im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 7 %</b>					
n (%)	25 (38)	9 (30)	1,21 [0,654; 2,228] 0,5475	1,36 [0,516; 3,574] 0,5354	0,06 [-0,134; 0,261] 0,5274
<b>Verschlechterung im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 7 %</b>					
n (%)	14 (22)	7 (23)	1,02 [0,483; 2,148] 0,9618	1,03 [0,337; 3,136] 0,9622	0,00 [-0,166; 0,175] 0,9621
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten konnte in den Responderanalysen zur Muskelfunktion mittels MMT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglucoxidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.5 QMT – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung von QMT

Studie	Operationalisierung
<p>PROPEL (ATB200-03)</p>	<p>Die Veränderung des QMT von Baseline zu Woche 52 wurde als sekundärer Endpunkt festgelegt. Durchgeführt wurde die Testung beim ersten Screening und in den Wochen 12, 26, 38 und 52/ET. Es wurde sowohl der QMT-Wert in Kilogramm für die oberen und unteren Extremitäten mittels Dynamometer als auch der QMT- Gesamtwert (in kg) bestimmt.</p> <p>Im Speziellen wurden die Muskelgruppen der Schulterabduktoren, der Schulteradduktoren, der Ellenbogenstrecker, der Ellenbogenbeuger, der Hüftbeuger, der Hüftabduktoren, der Hüftadduktoren, der Kniestrecker und der Kniebeuger jeweils rechts und links getestet. Höhere Werte entsprechen dabei einer besseren Muskelkraft.</p> <p>Die zusammenfassenden Werte (in kg) für die jeweiligen Muskelgruppen wurden wie folgt gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obere Extremitäten: Addition der Werte für 8 QMTs der Schultern und der Ellbogen</li> <li>• untere Extremitäten: Addition der Werte für 10 QMTs der Hüfte und der Knie</li> <li>• Gesamtscore: Addition der Muskelgruppen untere und obere Extremitäten</li> <li>• proximale Muskelgruppe: Addition der Werte für 10 QMTs der Schultern und der Hüfte</li> </ul> <p>Die Patienten mussten jede Übung drei Mal (jeweils mind. für drei Sekunden) durchführen, wobei lediglich das beste Ergebnis verwendet wurde. Gemessen wurde das Ergebnis mit dem isometrischen Maximalkrafttest. Bei diesem Test werden die Patienten dazu aufgefordert, mit ihrer maximalen Kraft in die gewünschte Richtung zu drücken oder zu ziehen, während der Prüfer das Dynamometer stabil mit derselben Kraft gegenhält. Sollten Probleme während der Durchführung aufgetreten sein, musste der Durchgang wiederholt werden. Zwischen den einzelnen Übungen sollte eine Pause von 15 Sekunden eingeplant werden. Die Durchführung des QMT wurde wenn möglich stets vom selben qualifizierten und geschulten Prüfer durchgeführt [42].</p> <p>Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung des QMT von Baseline bis Woche 52. Basis der Analysen ist jeweils die ITT-Population.</p> <p>Weiterhin wurde die Veränderung des QMT für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
<p>ET: Early Termination; ITT: Intention-to-Treat; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>	

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QMT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „QMT“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-41: Ergebnisse für QMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>QMT-Wert - Obere Extremitäten (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	83/85 (98)	38/38 (100)	-
MW (SD)	67,98 (32,156)	66,45 (28,197)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	83/85 (98)	38/38 (100)	Hedges` g -0,04 [-0,426; 0,341] 0,8281
MW (SD)	1,02 (27,151)	2,04 (14,420)	
LS MW (SE)	1,88 (2,103)	0,15 (3,157)	

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
95 %-KI	-2,285; 6,046	-6,102; 6,406	1,73 [-5,921; 9,378] 0,6552
<b>QMT-Wert - Untere Extremitäten (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)	-
MW (SD)	97,55 (42,898)	96,33 (58,572)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)	Hedges` g -0,01 [-0,404; 0,374] 0,9399
MW (SD)	5,89 (31,487)	6,32 (20,548)	
LS MW (SE)	6,46 (3,167)	5,08 (4,752)	LS MD 1,38 [-10,122; 12,875] 0,8129
95 %-KI	0,185; 12,738	-4,333; 14,503	
<b>QMT - Gesamtwert (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)	-
MW (SD)	165,91 (69,276)	162,94 (82,923)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)	Hedges` g -0,04 [-0,426; 0,352] 0,8536
MW (SD)	6,86 (55,052)	8,66 (30,940)	
LS MW (SE)	8,02 (5,064)	6,12 (7,605)	LS MD 1,90 [-16,514; 20,309] 0,8386
95 %-KI	-2,014; 18,058	-8,945; 21,195	
<b>QMT-Wert - Proximale Muskelgruppe (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	82/85 (96)	37/38 (97)	-
MW (SD)	88,39 (40,768)	86,39 (45,292)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	82/85 (96)	37/38 (97)	Hedges` g

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
MW (SD)	2,27 (34,611)	4,03 (18,960)	-0,06 [-0,445; 0,331] 0,7730
LS MW (SE)	3,31 (2,921)	1,73 (4,412)	LS MD 1,58
95 %-KI	-2,479; 9,097	-7,011; 10,475	[-9,078; 12,233] 0,7698

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Quelle: [9]

Der QMT wurde für verschiedene Muskeln durchgeführt und in Gruppen zusammengefasst. In allen Muskelgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für QMT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>QMT-Wert - Obere Extremitäten (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	63/65 (97)	30/30 (100)	-
MW (SD)	67,18 (33,720)	60,81 (24,788)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	63/65 (97)	30/30 (100)	Hedges' g 0,03 [-0,405; 0,464] 0,8949
MW (SD)	-0,58 (29,519)	-1,34 (13,085)	

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

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
LS MW (SE)	0,62 (2,520)	-3,86 (3,711)	LS MD 4,48
95 %-KI	-4,388; 5,630	-11,240; 3,513	[-4,606; 13,576] 0,3295
<b>QMT-Wert - Untere Extremitäten (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)	-
MW (SD)	90,37 (40,237)	76,99 (37,602)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)	Hedges` g -0,02 [-0,459; 0,425] 0,9397
MW (SD)	4,86 (32,175)	5,36 (18,889)	
LS MW (SE)	5,92 (3,544)	3,14 (5,249)	LS MD 2,78
95 %-KI	-1,130; 12,967	-7,298; 13,582	[-10,139; 15,692] 0,6701
<b>QMT - Gesamtwert (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)	-
MW (SD)	158,02 (68,034)	137,81 (58,269)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)	Hedges` g -0,01 [-0,448; 0,436] 0,9787
MW (SD)	3,98 (58,348)	4,29 (29,392)	
LS MW (SE)	6,40 (5,798)	-0,80 (8,584)	LS MD 7,20
95 %-KI	-5,135; 17,929	-17,878; 16,269	[-13,913; 28,316] 0,4994
<b>QMT-Wert - Proximale Muskelgruppe (in kg)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	62/65 (95)	29/30 (97)	-
MW (SD)	83,17 (40,540)	74,06 (33,820)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	62/65 (95)	29/30 (97)	Hedges` g -0,07 [-0,508; 0,374] 0,7672
MW (SD)	0,64 (37,438)	2,83 (17,722)	

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
LS MW (SE)	2,22 (3,174)	-0,55 (4,723)	LS MD 2,76
95 %-KI	-4,097; 8,528	-9,937; 8,847	[-8,788; 14,310] 0,6357

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinerwert vorlagen.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzyersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Quelle: [9]

Für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten wurde ebenfalls der QMT für verschiedene Muskeln durchgeführt und in Gruppen zusammengefasst. In allen Muskelgruppen zeigte sich analog zur ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-41).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.6 PROMIS – RCT**

Tabelle 4-43: Operationalisierung von PROMIS

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p>Im sekundären Endpunkt PROMIS werden die allgemeine körperliche Funktion, Erschöpfung, Dyspnoe und die Funktion der oberen Extremitäten abgebildet. Erhoben wurden die Daten beim ersten Screening und in den Wochen 12, 26, 38 und 52/ET. Hierbei handelt es sich um eine subjektive Einschätzung des Patienten, welche durch eine Befragung erfasst werden. Das Gesamtergebnis setzte sich aus der Veränderung von Baseline bis zu Woche 52 wie folgt zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PROMIS – Physical Function Short Form 20a (v2.0) besteht aus 20 Fragen zur körperlichen Funktion ohne zeitlichen Bezug. Die ersten 14 Fragen werden auf einer Skala von 1 – 5 bewertet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 = nicht in der Lage</li> <li>○ 2 = mit großen Schwierigkeiten</li> <li>○ 3 = mit einigen Schwierigkeiten</li> <li>○ 4 = mit wenig Schwierigkeiten</li> <li>○ 5 = ohne Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Die weiteren 6 Fragen werden auf einer Skala von 1 – 5 wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 = nicht ausführbar</li> <li>○ 2 = ziemlich viel</li> <li>○ 3 = etwas</li> <li>○ 4 = sehr wenig</li> <li>○ 5 = überhaupt nicht</li> </ul> <p>Eine höhere Punktzahl korrespondiert mit einem besseren Status bezüglich der körperlichen Funktion (Spannweite des Scores 20 – 100).</p> </li> <li>• PROMIS – Fatigue Short Form 8a besteht aus 8 Fragen im zeitlichen Kontext betrachtet, wobei die letzten 7 Tage von Relevanz waren. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1 – 5: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 = überhaupt nicht</li> <li>○ 2 = ein wenig</li> <li>○ 3 = etwas</li> <li>○ 4 = recht viel</li> <li>○ 5 = sehr viel</li> </ul> <p>Zusätzlich werden 2 Fragen auf einer Skala von 1 – 5 wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 = nie</li> <li>○ 2 = selten</li> <li>○ 3 = manchmal</li> <li>○ 4 = oft</li> <li>○ 5 = immer</li> </ul> <p>Eine niedrige Punktzahl korrespondiert mit einem besseren Status bezüglich der erlebten Fatigue (Spannweite des Scores 8 – 40).</p> </li> <li>• PROMIS – Dyspnoe Severity Short Form 10a besteht aus 10 Fragen im zeitlichen Kontext betrachtet, wobei die letzten 7 Tage von Relevanz waren. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0 – 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0 = keine Kurzatmigkeit</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 = leichte Kurzatmigkeit</li> <li>○ 2 = moderate Kurzatmigkeit</li> <li>○ 3 = schwere Kurzatmigkeit</li> </ul> <p>Eine niedrige Punktzahl korrespondiert mit einem besseren Status bezüglich der erlebten Kurzatmigkeit (Spannweite des Scores 0 – 30).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PROMIS – Upper Extremity Short Form 7a besteht aus 7 Fragen ohne zeitlichen Bezug, die auf einer Skala von 1 – 5 bewertet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 = nicht in der Lage</li> <li>○ 2 = mit großen Schwierigkeiten</li> <li>○ 3 = mit einigen Schwierigkeiten</li> <li>○ 4 = mit wenig Schwierigkeiten</li> <li>○ 5 = ohne Schwierigkeiten</li> </ul> </li> </ul> <p>Eine höhere Punktzahl korrespondiert mit einem besseren Status bezüglich der oberen Extremitäten (Spannweite des Scores 7 – 35).</p> <p>Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung des PROMIS von Baseline bis Woche 52. Die Veränderungen der Mittelwerte über die Zeit als Tabellen und Graphiken finden sich in Anhang 4-G. Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt. Hierfür wurden MIDs von jeweils 15 % der Skalenspannweite definiert, um eine Verschlechterung oder Verbesserung anzugeben. Basis der Analysen ist jeweils die ITT-Population. Für den PROMIS waren keine Responderanalysen prädefiniert. Diese sind <i>post hoc</i> mit LOCF als Imputationsmethode über den gesamten Studienzeitraum durchgeführt worden. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinerwerte sein.</p> <p>Weiterhin wurden die Veränderung des PROMIS sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
<p>ET: Early Termination; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>	

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PROMIS“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Algluco­sidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>PROMIS-Wert Körperliche Funktion (20a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	38/38 (100)	-
MW (SD)	66,86 (12,261)	68,21 (12,995)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	38/38 (100)	Hedges` g 0,14 [-0,248; 0,519] 0,4880
MW (SD)	1,94 (7,498)	0,74 (11,193)	
LS MW (SE)	1,99 (0,934)	0,62 (1,408)	

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
95 %-KI	0,141; 3,843	-2,167; 3,410	1,37 [-2,026; 4,766] 0,4258
<b>PROMIS-Wert Fatigue (8a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	85/85 (100)	38/38 (100)	-
MW (SD)	22,26 (8,304)	21,18 (6,048)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	85/85 (100)	38/38 (100)	Hedges` g -0,03 [-0,416; 0,349] 0,8644
MW (SD)	-2,02 (5,763)	-1,81 (6,590)	
LS MW (SE)	-1,91 (0,584)	-2,04 (0,886)	LS MD 0,13 [-2,004; 2,269] 0,9026
95 %-KI	-3,068; -0,756	-3,799; -0,289	
<b>PROMIS-Wert Dyspnoe (10a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	85/85 (100)	38/38 (100)	
MW (SD)	8,10 (4,666)	7,74 (4,768)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	82/85 (96)	37/38 (97)	Hedges` g 0,32 [-0,067; 0,714] 0,1039
MW (SD)	-0,44 (3,952)	-1,75 (4,162)	
LS MW (SE)	-0,43 (0,434)	-1,78 (0,655)	LS MD 1,35 [-0,228; 2,934] 0,0927
95 %-KI	-1,288; 0,432	-3,079; -0,483	
<b>PROMIS-Wert Obere Extremitäten (7a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	38/38 (100)	-
MW (SD)	23,35 (5,383)	23,17 (6,294)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	38/38 (100)	Hedges` g

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
MW (SD)	0,85 (5,352)	1,41 (5,075)	-0,11 [-0,489; 0,278] 0,5889
LS MW (SE)	1,00 (0,548)	1,09 (0,825)	LS MD
95 %-KI	-0,089; 2,080	-0,546; 2,724	-0,09 [-2,085; 1,898] 0,9263

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Quelle: [9]

In den verschiedenen Dimensionen des PROMIS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %</b>					
n (%)	19 (22)	6 (16)	1,37 [0,624; 2,996] 0,4339	1,53 [0,530; 4,431] 0,4307	0,06 [-0,081; 0,201] 0,4044

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verschlechterung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %</b>					
n (%)	3 (4)	4 (11)	0,37 [0,102; 1,359] 0,1346	0,34 [0,074; 1,584] 0,1700	-0,07 [-0,178; 0,039] 0,2095
<b>Verbesserung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %</b>					
n (%)	38 (45)	21 (55)	0,80 [0,553; 1,172] 0,2580	0,64 [0,294; 1,410] 0,2711	-0,11 [-0,297; 0,082] 0,2671
<b>Verschlechterung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %</b>					
n (%)	25 (29)	12 (32)	0,92 [0,537; 1,587] 0,7732	0,88 [0,374; 2,089] 0,7784	-0,02 [-0,197; 0,148] 0,7798
<b>Verbesserung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %</b>					
n (%)	21 (25)	12 (32)	0,83 [0,469; 1,466] 0,5198	0,75 [0,301; 1,842] 0,5243	-0,05 [-0,217; 0,112] 0,5337
<b>Verschlechterung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %</b>					
n (%)	13 (15)	6 (16)	0,94 [0,365; 2,432] 0,9026	0,93 [0,322; 2,708] 0,9006	-0,01 [-0,148; 0,131] 0,9014
<b>Verbesserung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	29 (34)	14 (37)	0,90 [0,547; 1,495] 0,6945	0,84 [0,365; 1,956] 0,6936	-0,04 [-0,212; 0,142] 0,6958
<b>Verschlechterung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	19 (22)	7 (18)	1,33 [0,641; 2,762] 0,4435	1,52 [0,526; 4,402] 0,4387	0,06 [-0,082; 0,198] 0,4143

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

In den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung in den Dimensionen des PROMIS mit MIDs von jeweils 15 % der Skalenspannweite konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>PROMIS-Wert Körperliche Funktion (20a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	30/30 (100)	-
MW (SD)	64,43 (11,379)	66,87 (12,286)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	30/30 (100)	Hedges` g 0,31 [-0,123; 0,749] 0,1593
MW (SD)	1,76 (7,179)	-0,97 (11,196)	
LS MW (SE)	1,90 (1,071)	-1,25 (1,587)	LS MD 3,14 [-0,728; 7,015] 0,1102
95 %-KI	-0,233; 4,024	-4,402; 1,907	

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>PROMIS-Wert Fatigue (8a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	65/65 (100)	30/30 (100)	-
MW (SD)	22,00 (7,924)	20,37 (5,379)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	65/65 (100)	30/30 (100)	Hedges` g -0,28 [-0,715; 0,154] 0,2061
MW (SD)	-1,87 (5,838)	-0,27 (5,265)	
LS MW (SE)	-1,63 (0,637)	-0,79 (0,953)	LS MD -0,84 [-3,158; 1,487] 0,4764
95 %-KI	-2,891; -0,361	-2,684; 1,104	
<b>PROMIS-Wert Dyspnoe (10a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	65/65 (100)	30/30 (100)	-
MW (SD)	8,46 (4,766)	7,96 (5,034)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	62/65 (95)	29/30 (97)	Hedges` g 0,29 [-0,157; 0,729] 0,2058
MW (SD)	-0,39 (3,940)	-1,53 (4,023)	
LS MW (SE)	-0,37 (0,494)	-1,56 (0,732)	LS MD 1,19 [-0,591; 2,974] 0,1873
95 %-KI	-1,355; 0,611	-3,019; -0,108	
<b>PROMIS-Wert Obere Extremitäten (7a)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	30/30 (100)	-
MW (SD)	22,53 (4,720)	22,64 (6,324)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	30/30 (100)	Hedges` g -0,06 [-0,490; 0,377] 0,7982
MW (SD)	0,66 (5,342)	0,96 (5,208)	
LS MW (SE)	0,69 (0,632)	0,90 (0,936)	LS MD -0,21 [-2,486; 2,074] 0,8580
95 %-KI	-0,565; 1,948	-0,962; 2,758	

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

In den verschiedenen Dimensionen des PROMIS konnte für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Veränderung im PROMIS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %</b>					
n (%)	12 (18)	2 (7)	2,72 [0,660; 11,227] 0,1658	3,09 [0,653; 14,641] 0,1547	0,12 [-0,015; 0,251] 0,0813
<b>Verschlechterung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %</b>					
n (%)	3 (5)	4 (13)	0,37 [0,102; 1,359] 0,1346	0,34 [0,074; 1,584] 0,1700	-0,09 [-0,227; 0,049] 0,2044

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

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %</b>					
n (%)	29 (45)	15 (50)	0,89 [0,562; 1,413] 0,6247	0,80 [0,332; 1,941] 0,6252	-0,05 [-0,269; 0,162] 0,6255
<b>Verschlechterung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %</b>					
n (%)	23 (35)	10 (33)	1,04 [0,582; 1,845] 0,9037	1,06 [0,414; 2,712] 0,9048	0,01 [-0,190; 0,215] 0,9045
<b>Verbesserung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %</b>					
n (%)	17 (26)	10 (33)	0,83 [0,442; 1,554] 0,5581	0,74 [0,275; 2,018] 0,5616	-0,06 [-0,246; 0,136] 0,5702
<b>Verschlechterung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %</b>					
n (%)	10 (15)	5 (17)	0,88 [0,305; 2,558] 0,8182	0,87 [0,265; 2,836] 0,8140	-0,02 [-0,180; 0,142] 0,8170
<b>Verbesserung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	21 (32)	10 (33)	0,94 [0,501; 1,763] 0,8478	0,91 [0,353; 2,346] 0,8461	-0,02 [-0,221; 0,181] 0,8469
<b>Verschlechterung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 %</b>					
n (%)	17 (26)	6 (20)	1,43 [0,659; 3,087] 0,3668	1,73 [0,537; 5,600] 0,3579	0,08 [-0,082; 0,245] 0,3267
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

In den Responderanalysen der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zur Verbesserung und Verschlechterung in den Dimensionen des PROMIS mit MIDs von jeweils 15 % der Skalenspannweite konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglucoxidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.7 GSGC – RCT**

Tabelle 4-49: Operationalisierung von GSGC

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p>Der GSGC-Score bildet als sekundärer Endpunkt die motorischen Fähigkeiten der Patienten ab. Es werden hierbei vier essenzielle motorische Tests durchgeführt und die Fähigkeit, diese Tests auszuführen, qualitativ bewertet. Zusätzlich wird die Zeit erfasst, die für die Durchführung der einzelnen Übungen gebraucht wird. Die Tests umfassen den Gang, das Treppensteigen, das Gowers Manöver und das Aufstehen von einem Stuhl.</p> <p>Um die Gehfähigkeit bewerten zu können, wurde der Patient instruiert, eine Strecke von 10 Metern so schnell wie möglich zu laufen. Die Zeit wurde in Sekunden gemessen. Außerdem wurde der Gang anhand einer 7-Punkte Skala bewertet, wobei 1 für einen „normalen Gang“ und 7 für die „Notwendigkeit eines Rollstuhls“ steht (Skalenspannweite 1 – 7).</p> <p>Die Fähigkeit Treppen zu steigen, wurde mit Hilfe einer 4-stufigen Standard-Treppe untersucht. Die Zeit wurde in Sekunden gemessen. Die qualitative Bewertung umfasste 7 Punkte, wobei 1 für eine „selbständige Durchführung“ und 7 für „nicht in der Lage Treppen zu steigen“ steht (Skalenspannweite 1 – 7).</p> <p>Während des Gowers Manövers mussten die Patienten aus einer liegenden Position in eine stehende Position gelangen, wobei die Art wie der Patient sich aufrichtet von Bedeutung ist und bewertet wurde. Eine Bewertung von 1 besagte, dass die Übung „normal ausgeführt werden“ konnte und 7, dass der Patient „nicht in der Lage war, sich selbständig aufzurichten“ (Skalenspannweite 1 – 7). Zusätzlich wurde die Zeit in Sekunden für diese Manöver gemessen.</p> <p>Ein weiterer Parameter, der erfasst wurde, war die Fähigkeit von einem Stuhl aufzustehen. Hierbei konnte die Bewertung von 1 (normal) bis 6 (nicht möglich) vergeben werden (Skalenspannweite 1 – 6). Auch dafür wurde die Zeit in Sekunden gemessen.</p> <p>Es wurden sowohl die individuellen Ergebnisse der einzelnen Tests als auch das Gesamtergebnis aller Tests erfasst, wobei das Gesamtergebnis im Maximum 27 Punkte (schlechtestes Ergebnis) umfassen konnte (Skalenspannweite 4 – 27).</p> <p>Der Test wurde an dem ersten Screening und in den Wochen 12, 26, 38 und 52/ET durchgeführt. Die Durchführung des GSGC wurde wenn möglich stets vom selben qualifizierten und geschulten Prüfer durchgeführt [42].</p> <p>Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung des GSGC von Baseline bis Woche 52. Es wurde sowohl die qualitative Veränderung in Punkten ausgewertet als auch die Zeit, die Patienten für die Tests benötigten. Zudem wurden Responderanalysen durchgeführt. Hierfür wurden MIDs von jeweils 15 % der Skalenspannweite definiert, um eine Verschlechterung oder Verbesserung anzugeben. Basis der Analysen ist jeweils die ITT-Population. Für den GSGC waren keine Responderanalysen prädefiniert. Diese sind <i>post hoc</i> mit LOCF als Imputationsmethode über den gesamten Studienzeitraum durchgeführt worden. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinerwerte sein.</p> <p>Weiterhin wurden die Veränderung des GSGC sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
<p>ET: Early Termination; GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; QMT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>	

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für GSGC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „GSGC“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung im GSGC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>GSGC-Gesamtwert</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	72/85 (85)	31/38 (82)	-
MW (SD)	14,27 (5,037)	13,97 (4,820)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	72/85 (85)	31/38 (82)	Hedges` g -0,51 [-0,937; -0,083] 0,0193
MW (SD)	-0,53 (2,542)	0,68 (1,851)	
LS MW (SE)	-0,56 (0,281)	0,74 (0,434)	

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
95 %-KI	-1,119; -0,002	-0,121; 1,603	-1,30 [-2,343; -0,262] 0,0147
<b>GSGC-Wert – Gang</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	36/38 (95)	-
MW (SD)	2,71 (1,093)	2,67 (1,014)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	73/85 (86)	35/38 (92)	Hedges` g -0,27 [-0,670; 0,139] 0,1977
MW (SD)	-0,08 (0,777)	0,11 (0,631)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,081)	0,12 (0,118)	LS MD -0,21 [-0,500; 0,076] 0,1474
95 %-KI	-0,247; 0,073	-0,109; 0,359	
<b>GSGC-Wert - Treppen</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	35/38 (92)	-
MW (SD)	3,63 (1,773)	3,46 (1,837)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	67/85 (79)	30/38 (79)	Hedges` g -0,48 [-0,913; -0,041] 0,0321
MW (SD)	-0,29 (1,171)	0,23 (0,898)	
LS MW (SE)	-0,30 (0,136)	0,25 (0,207)	LS MD -0,55 [-1,057; -0,053] 0,0307
95 %-KI	-0,571; -0,032	-0,158; 0,664	
<b>GSGC-Wert - Gowers Manöver</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	72/85 (85)	31/38 (82)	-
MW (SD)	4,41 (1,656)	4,52 (1,546)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	63/85 (74)	27/38 (71)	Hedges` g

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
MW (SD)	0,08 (1,009)	0,19 (1,001)	-0,10 [-0,555; 0,347] 0,6507
LS MW (SE)	0,12 (0,118)	0,10 (0,182)	LS MD 0,01
95 %-KI	-0,119; 0,349	-0,260; 0,464	[-0,424; 0,450] 0,9524
<b>GSGC-Wert - Stuhl</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	79/85 (93)	35/38 (92)	-
MW (SD)	3,84 (1,613)	3,91 (1,541)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	73/85 (86)	32/38 (84)	Hedges` g -0,15
MW (SD)	-0,18 (1,194)	0,00 (1,016)	[-0,571; 0,261] 0,4665
LS MW (SE)	-0,22 (0,124)	0,09 (0,189)	LS MD -0,31
95 %-KI	-0,463; 0,027	-0,284; 0,467	[-0,764; 0,145] 0,1795
<b>GSGC - Zeit, um 10-Meter zu gehen (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	36/38 (95)	-
MW (SD)	9,68 (7,632)	9,53 (5,442)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	80/85 (94)	36/38 (95)	Hedges` g -0,39
MW (SD)	-0,53 (5,786)	1,79 (5,966)	[-0,790; 0,003] 0,0518
LS MW (SE)	-0,60 (0,629)	1,96 (0,950)	LS MD -2,56
95 %-KI	-1,848; 0,645	0,074; 3,839	[-4,849; -0,268] 0,0289

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>GSGC - Zeit, um 4 Treppenstufen zu steigen (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	78/85 (92)	35/38 (92)	-
MW (SD)	13,95 (70,968)	7,95 (9,665)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	78/85 (92)	35/38 (92)	Hedges` g -0,15 [-0,548; 0,251] 0,4655
MW (SD)	-8,46 (70,075)	0,29 (5,583)	
LS MW (SE)	-6,70 (0,847)	-3,64 (1,282)	LS MD -3,06 [-6,148; 0,036] 0,0527
95 %-KI	-8,376; -5,016	-6,182; -1,098	
<b>GSGC - Zeit, um das Gowers Manöver zu absolvieren (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	61/85 (72)	26/38 (68)	-
MW (SD)	10,84 (7,454)	15,30 (11,677)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	61/85 (72)	26/38 (68)	Hedges` g 0,30 [-0,157; 0,766] 0,1955
MW (SD)	-0,26 (5,788)	-2,13 (6,770)	
LS MW (SE)	-0,35 (0,794)	-1,92 (1,245)	LS MD 1,57 [-1,439; 4,579] 0,3022
95 %-KI	-1,929; 1,233	-4,396; 0,560	
<b>GSGC - Zeit, um sich von einem Stuhl zu erheben (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	77/85 (91)	33/38 (87)	-
MW (SD)	13,58 (86,051)	4,42 (5,185)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	77/85 (91)	33/38 (87)	Hedges` g -0,14 [-0,543; 0,273] 0,5161
MW (SD)	-10,17 (84,741)	-0,48 (3,878)	
LS MW (SE)	-7,50 (0,407)	-6,71 (0,630)	LS MD

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
95 %-KI	-8,311; -6,697	-7,956; -5,457	-0,80 -2,305; 0,711] 0,2968

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Quelle: [9]

Für den Gesamtwert beim GSGC konnte zu Woche 52 im Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm eine Abnahme des Mittelwertes um -0,53 (SD: 2,542) beobachtet werden, was einer Verbesserung der Leistung im GSGC-Test entspricht. Im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm wurde eine Zunahme um 0,68 (SD: 1,851) beobachtet. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat (LS MD: -1,30; 95 %-KI [-2,343; -0,262]; p = 0,0147). Es konnte jedoch keine klinische Relevanz über das Hedges' g gezeigt werden (95 %-KI [-0,937; -0,083]).

Für die Analysen in den Dimensionen Gang, Gowers Manöver und Stuhl lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen vor. Für die Dimension Treppen steigen konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Cipaglusidase alfa/Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa/Placebo gezeigt werden (LS MD: -0,55; 95 %-KI [-1,057; -0,053]; p = 0,0307). Eine klinische Relevanz über das Hedges' g konnte nicht gezeigt werden (95 %-KI [-0,913; -0,041]).

Für die Zeit, um 10 Meter zu gehen benötigten Patienten aus dem Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline signifikant weniger Zeit (-0,53 Sek.) als Patienten im Vergleichsarm (1,79 Sek.) (LS MD: -2,56; 95 %-KI [-4,849; -0,268]; p = 0,0289). Dieser Unterschied erreichte keine klinische Relevanz über das Hedges' g (95 %-KI [-0,790; 0,003]). Für die Zeiten, 4 Treppenstufen zu steigen, das Gowers Manöver zu absolvieren und sich von einem Stuhl zu erheben konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung im GSGC (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 3,45 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	16 (19)	2 (5)	3,48 [0,847; 14,310] 0,0837	4,22 [0,897; 19,879] 0,0683	0,13 [0,024; 0,241] 0,0171
<b>Verschlechterung um 3,45 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	4 (5)	4 (11)	0,42 [0,118; 1,536] 0,1918	0,40 [0,094; 1,658] 0,2045	-0,06 [-0,174; 0,046] 0,2549
<b>Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	30 (35)	11 (29)	1,19 [0,659; 2,147] 0,5642	1,29 [0,557; 2,985] 0,5523	0,05 [-0,122; 0,232] 0,5446
<b>Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	17 (20)	12 (32)	0,59 [0,323; 1,071] 0,0824	0,46 [0,182; 1,144] 0,0944	-0,13 [-0,299; 0,030] 0,1082
<b>Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Treppen-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	18 (21)	4 (11)	1,95 [0,711; 5,343] 0,1945	2,25 [0,692; 7,330] 0,1772	0,10 [-0,028; 0,231] 0,1260
<b>Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Treppen-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	11 (13)	7 (18)	0,69 [0,285; 1,653] 0,4012	0,64 [0,221; 1,835] 0,4036	-0,06 [-0,200; 0,084] 0,4257
<b>Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	22 (26)	9 (24)	1,07 [0,552; 2,092] 0,8318	1,10 [0,454; 2,665] 0,8330	0,02 [-0,150; 0,186] 0,8314

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	25 (29)	11 (29)	0,98 [0,545; 1,778] 0,9575	0,98 [0,409; 2,333] 0,9572	-0,00 [-0,175; 0,166] 0,9572
<b>Verbesserung um 0,75 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Stuhl-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	29 (34)	13 (34)	0,99 [0,583; 1,670] 0,9599	0,98 [0,424; 2,258] 0,9596	-0,00 [-0,182; 0,173] 0,9596
<b>Verschlechterung um 0,75 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Stuhl-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	15 (18)	6 (16)	1,02 [0,432; 2,425] 0,9578	1,03 [0,366; 2,889] 0,9579	0,00 [-0,140; 0,148] 0,9578
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzyersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

In den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung in den Dimensionen des GSGC mit MIDs von jeweils 15 % der Skalenspannweite konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung im GSGC bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>GSGC-Gesamtwert</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	54/65 (83)	23/30 (77)	-
MW (SD)	15,49 (4,014)	15,26 (4,319)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	54/65 (83)	23/30 (77)	Hedges` g -0,48 [-0,972; 0,016] 0,0578
MW (SD)	-0,53 (2,534)	0,61 (1,828)	
LS MW (SE)	-0,54 (0,318)	0,65 (0,494)	LS MD -1,19 [-2,376; -0,000] 0,0500
95 %-KI	-1,175; 0,091	-0,338; 1,631	
<b>GSGC-Wert – Gang</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	28/30 (93)	-
MW (SD)	2,90 (1,020)	2,86 (1,044)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	53/65 (82)	27/30 (90)	Hedges` g -0,19 [-0,653; 0,276] 0,4270
MW (SD)	0,00 (0,832)	0,15 (0,662)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,099)	0,16 (0,140)	LS MD -0,16 [-0,507; 0,188] 0,3636
95 %-KI	-0,201; 0,194	-0,124; 0,435	
<b>GSGC-Wert - Treppen</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	27/30 (90)	-
MW (SD)	3,99 (1,530)	3,89 (1,625)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	51/65 (78)	23/30 (77)	Hedges` g -0,36 [-0,858; 0,134] 0,1525
MW (SD)	-0,25 (1,167)	0,13 (0,626)	
LS MW (SE)	-0,23 (0,147)	0,09 (0,224)	

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
95 %-KI	-0,522; 0,065	-0,358; 0,537	LS MD -0,32 [-0,867; 0,231] 0,2513
<b>GSGC-Wert - Gowers Manöver</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	53/65 (82)	23/30 (77)	-
MW (SD)	4,67 (1,278)	4,78 (1,565)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	44/65 (68)	19/30 (63)	Hedges` g -0,17 [-0,711; 0,367] 0,5321
MW (SD)	0,09 (0,917)	0,26 (1,147)	
LS MW (SE)	0,14 (0,140)	0,15 (0,219)	LS MD -0,01 [-0,540; 0,528] 0,9816
95 %-KI	-0,140; 0,422	-0,291; 0,585	
<b>GSGC-Wert - Stuhl</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	59/65 (91)	27/30 (90)	-
MW (SD)	4,20 (1,323)	4,33 (1,271)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	53/65 (82)	24/30 (80)	Hedges` g -0,11 [-0,589; 0,376] 0,6664
MW (SD)	-0,25 (1,142)	-0,12 (1,076)	
LS MW (SE)	-0,29 (0,140)	-0,02 (0,212)	LS MD -0,27 [-0,785; 0,248] 0,3037
95 %-KI	-0,571; -0,011	-0,446; 0,400	
<b>GSGC - Zeit, um 10-Meter zu gehen (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	28/30 (93)	-
MW (SD)	10,38 (8,568)	10,17 (5,890)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	60/65 (92)	28/30 (93)	Hedges` g -0,46 [-0,918; -0,010] 0,0453
MW (SD)	-0,61 (6,668)	2,50 (6,567)	
LS MW (SE)	-0,65 (0,830)	2,60 (1,230)	

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
95 %-KI	-2,301; 1,001	0,148; 5,042	LS MD -3,25 [-6,240; -0,250] 0,0341
<b>GSGC - Zeit, um 4 Treppenstufen zu steigen (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	59/65 (91)	27/30 (90)	-
MW (SD)	17,21 (81,492)	9,22 (10,712)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	59/65 (91)	27/30 (90)	Hedges` g -0,17 [-0,629; 0,283] 0,4565
MW (SD)	-11,14 (80,553)	0,58 (6,350)	
LS MW (SE)	-8,54 (1,105)	-5,12 (1,662)	LS MD -3,42 [-7,468; 0,635] 0,0972
95 %-KI	-10,735; -6,335	-8,428; -1,810	
<b>GSGC - Zeit, um das Gowers Manöver zu absolvieren (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	44/65 (68)	18/30 (60)	-
MW (SD)	11,49 (7,352)	18,71 (12,215)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	44/65 (68)	18/30 (60)	Hedges` g 0,33 [-0,217; 0,887] 0,2341
MW (SD)	-0,41 (5,446)	-2,55 (8,096)	
LS MW (SE)	-0,52 (0,933)	-2,28 (1,511)	LS MD 1,76 [-1,916; 5,441] 0,3411
95 %-KI	-2,389; 1,351	-5,310; 0,747	
<b>GSGC - Zeit, um sich von einem Stuhl zu erheben (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	57/65 (88)	25/30 (83)	-
MW (SD)	17,55 (99,929)	5,15 (5,751)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	57/65 (88)	25/30 (83)	Hedges` g -0,16 [-0,630; 0,312] 0,5074
MW (SD)	-13,65 (98,478)	-0,40 (4,407)	
LS MW (SE)	-9,92 (0,538)	-8,91 (0,826)	

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
95 %-KI	-10,988; -8,845	-10,556; -7,264	LS MD -1,01 [-3,006; 0,993] 0,3191

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Quelle: [9]

Für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten konnte im Gesamtwert des GSGC zu Woche 52 im Cipaglucosidase alfa/Miglustat-Arm eine Abnahme des Mittelwertes um 0,53 (SD: 2,534) beobachtet werden, was einer Verbesserung der Leistung im GSGC-Test entspricht. Im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm wurde eine Zunahme um 0,61 (SD: 1,828) beobachtet. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Für die Analysen zu den Dimensionen Gang, Gowers Manöver, Treppen und Stuhl lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor.

Für die Zeit, um 10 Meter zu gehen, benötigten Patienten aus dem Cipaglucosidase alfa/Miglustat-Arm zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline signifikant weniger Zeit (-0,61 Sek.) als Patienten im Vergleichsarm (+2,50 Sek.) (LS MD: -3,25; 95%-KI [-6,240; -0,250];  $p = 0,0341$ ). Dieser Unterschied erreichte keine klinische Relevanz über das Hedges'g (95 %-KI [-0,918; -0,010]).

Für die Zeiten, 4 Treppenstufen zu steigen, das Gowers Manöver zu absolvieren und sich von einem Stuhl zu erheben konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung im GSGC (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 3,45 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	13 (20)	2 (7)	2,84 [0,690; 11,723] 0,1482	3,39 [0,698; 16,502] 0,1298	0,13 [-0,006; 0,258] 0,0608
<b>Verschlechterung um 3,45 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	3 (5)	3 (10)	0,44 [0,098; 1,993] 0,2879	0,43 [0,086; 2,137] 0,3013	-0,06 [-0,184; 0,065] 0,3491
<b>Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	23 (35)	9 (30)	1,14 [0,590; 2,195] 0,6994	1,21 [0,470; 3,127] 0,6908	0,04 [-0,160; 0,242] 0,6871
<b>Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	15 (23)	10 (33)	0,62 [0,327; 1,185] 0,1489	0,49 [0,181; 1,337] 0,1643	-0,13 [-0,324; 0,060] 0,1771
<b>Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Treppen-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	14 (22)	4 (13)	1,52 [0,553; 4,199] 0,4151	1,69 [0,493; 5,802] 0,4031	0,07 [-0,085; 0,229] 0,3690
<b>Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Treppen-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	11 (17)	6 (20)	0,81 [0,321; 2,041] 0,6549	0,77 [0,252; 2,372] 0,6536	-0,04 [-0,208; 0,132] 0,6620
<b>Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	17 (26)	6 (20)	1,29 [0,575; 2,871] 0,5408	1,40 [0,482; 4,044] 0,5380	0,06 [-0,121; 0,238] 0,5228
<b>Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	19 (29)	9 (30)	0,94 [0,503; 1,758] 0,8473	0,90 [0,325; 2,518] 0,8470	-0,02 [-0,204; 0,168] 0,8480

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 0,75 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Stuhl-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	23 (35)	13 (43)	0,79 [0,468; 1,323] 0,3663	0,66 [0,264; 1,655] 0,3764	-0,09 [-0,301; 0,115] 0,3788
<b>Verschlechterung um 0,75 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Stuhl-Wert MID = 15 %</b>					
n (%)	11 (17)	4 (13)	1,14 [0,401; 3,250] 0,8035	1,17 [0,334; 4,130] 0,8021	0,02 [-0,132; 0,172] 0,7979
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten konnten in den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung in den Dimensionen des GSGC mit MIDs von jeweils 15 % der Skalenspannweite, analog zur ITT-Population, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.8 TUG – RCT**

Tabelle 4-55: Operationalisierung von TUG

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p>Der TUG wurde als sekundärer Endpunkt definiert, um die Veränderung der motorischen Funktionsfähigkeit der Patienten (Bewertung der funktionellen Mobilität, des Gleichgewichts und des Gangs) von Baseline bis Woche 52 quantifizieren zu können. Der Test wurde beim ersten Screening, sowie in den Wochen 12, 26, 38 und 52/ET durchgeführt.</p> <p>Die Durchführung des motorischen Testes beinhaltet die Messung der Zeit, die von einem Patienten benötigt wurde, von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, umzudrehen und sich anschließend wieder auf den Stuhl zu setzen. Die Absolvierung des Testes sollte von dem Patienten in einem entspannten und sicheren Tempo durchgeführt werden. Die Durchführung des TUG wurde wenn möglich stets vom selben qualifizierten und geschulten Prüfer durchgeführt [42].</p> <p>Dargestellt ist im Folgenden die Auswertung der Veränderung des TUG von Baseline bis Woche 52. Es wurde die Zeit in Sekunden ausgewertet, die Patienten benötigten, um den TUG zu absolvieren. Basis der Analyse ist die ITT-Population.</p> <p>Weiterhin wurde die Veränderung des TUG für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
ET: Early Termination; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TUG: Timed Up and Go	

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TUG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TUG: Timed Up and Go						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „TUG“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung im TUG bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>TUG - Zeit, um den Timed-Up-and-Go-Test abzuschließen (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	75/85 (88)	32/38 (84)	-
MW (SD)	12,88 (10,136)	11,37 (4,994)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	75/85 (88)	32/38 (84)	Hedges` g -0,01 [-0,425; 0,403] 0,9578
MW (SD)	-0,30 (8,463)	-0,22 (2,681)	
LS MW (SE)	-0,40 (0,764)	0,03 (1,191)	LS MD -0,43 [-3,293; 2,423] 0,7633
95 %-KI	-1,920; 1,114	-2,331; 2,395	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TUG: Timed Up and Go</p> <p>Quelle: [9]</p>			

In der Analyse der Zeit, um den TUG-Test abzuschließen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung im TUG bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>TUG - Zeit, um den Timed-Up-and-Go-Test abzuschließen (in Sek)</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	57/65 (88)	24/30 (80)	-
MW (SD)	14,15 (11,132)	12,15 (5,330)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	57/65 (88)	24/30 (80)	Hedges' g -0,03 [-0,509; 0,445] 0,8965
MW (SD)	-0,22 (9,702)	0,05 (2,888)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,988)	-0,01 (1,553)	LS MD -0,18 [-3,918; 3,560] 0,9241
95 %-KI	-2,159; 1,779	-3,105; 3,083	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TUG: Timed Up and Go</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigt sich in der Analyse der Zeit, um den TUG-Test abzuschließen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.9 R-PAct – RCT**

Tabelle 4-59: Operationalisierung von R-PAct

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p>Die Veränderung im R-PAct-Fragebogen von Baseline bis Woche 52 wurde als sekundärer Endpunkt definiert. Damit können die Auswirkungen des Morbus Pompe auf die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die soziale Teilhabe der Patienten quantifiziert werden. Dieser Fragebogen wurde beim ersten Screening und in den folgenden Wochen 12, 26, 38 und 52/ET von den Patienten selbständig ausgefüllt.</p> <p>Der Fragebogen setzt sich insgesamt aus 18 Fragen zusammen, welche mit 0 bis 2 Punkten bewertet werden. 0 entspricht „Nein“, 1 entspricht „Ja mit Einschränkungen“ und 2 entspricht „Ja ohne Einschränkungen“. Die Gesamtpunktzahl kann somit zwischen 0 und 36 Punkten liegen (Skalenspannweite 0 – 36). Ein höherer Gesamtwert geht einher mit einem niedrigeren Einfluss der Erkrankung auf die Muskeln.</p> <p>Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung des R-PAct von Baseline bis Woche 52. Die Veränderungen der Mittelwerte über die Zeit als Tabellen und Graphiken finden sich in Anhang 4-G. Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt. Hierfür wurde eine MID von 15 % der Skalenspannweite definiert, um eine Verschlechterung oder Verbesserung anzugeben. Basis der Analysen ist jeweils die ITT-Population. Für den R-PAct waren keine Responderanalysen prädefiniert. Diese sind <i>post hoc</i> mit LOCF als Imputationsmethode über den gesamten Studienzeitraum durchgeführt worden. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinerwerte sein.</p> <p>Weiterhin wurden die Veränderung des R-PAct sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
<p>ET: Early Termination; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)</p>	

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für R-PAct in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)</p>						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für

die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „R-PAct“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Veränderung im R-PAct bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>R-PAct-Gesamtwert</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	69/85 (81)	34/38 (89)	-
MW (SD)	20,26 (5,981)	21,16 (6,957)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	69/85 (81)	34/38 (89)	Hedges' g -0,11 [-0,523; 0,299] 0,5932
MW (SD)	0,07 (3,281)	0,43 (3,155)	
LS MW (SE)	0,03 (0,385)	0,50 (0,556)	LS MD -0,47 [-1,829; 0,897] 0,4989
95 %-KI	-0,731; 0,799	-0,603; 1,602	
<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen. ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen) Quelle: [9]			

Bei der Auswertung der Veränderung von Baseline bis Woche 52 beim R-PAct konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Veränderung im R-PACT (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 5,4 Punkte im R-PACT gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	14 (16)	4 (11)	1,43 [0,494; 4,121] 0,5119	1,47 [0,471; 4,592] 0,5074	0,05 [-0,084; 0,179] 0,4820
<b>Verschlechterung um 5,4 Punkte im R-PACT gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	8 (9)	2 (5)	1,94 [0,339; 11,126] 0,4556	1,94 [0,374; 10,099] 0,4295	0,04 [-0,051; 0,136] 0,3709
<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi <sup>2</sup> -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzyersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); R-PACT: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen) Quelle: [9]					

Bei der Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung im R-PACT konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung im R-PAct bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>R-PAct-Gesamtwert</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	51/65 (78)	26/30 (87)	-
MW (SD)	18,91 (5,090)	20,02 (6,500)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	51/65 (78)	26/30 (87)	Hedges` g -0,08 [-0,557; 0,388] 0,7255
MW (SD)	-0,20 (2,824)	0,05 (3,365)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,436)	0,02 (0,616)	LS MD -0,21 [-1,729; 1,313] 0,7861
95 %-KI	-1,057; 0,683	-1,207; 1,249	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Bei der Auswertung der Veränderung von Baseline bis Woche 52 beim R-PAct in der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung im R-PAct (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	6 (9)	4 (13)	0,63 [0,197; 2,000] 0,4310	0,59 [0,154; 2,253] 0,4400	-0,05 [-0,196; 0,091] 0,4699
<b>Verschlechterung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %</b>					
n (%)	4 (6)	2 (7)	0,97 [0,141; 6,704] 0,9765	0,97 [0,157; 6,017] 0,9751	-0,00 [-0,106; 0,103] 0,9753
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Bei der Responderanalyse der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zur Verbesserung bzw. Verschlechterung im R-PAct konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.10 EQ-5D-VAS – RCT**

Tabelle 4-65: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p>Der Vergleich des Gesundheitszustands zwischen den Behandlungsarmen als Veränderung von Baseline bis Woche 52 war ein sekundärer Endpunkt in der PROPEL-Studie. Der EQ-5D (European Quality of Life-Five Dimensions) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Für jede Dimension gibt es fünf verschiedene Antwortmöglichkeiten: kein Problem, leichte Probleme, mäßige Probleme, schwere Probleme, extreme Probleme. Der Patient schätzt jede Dimension für sich ein und bewertet dann auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) (visuelle Analogskala) seinen Gesundheitsstatus. Die Datenerhebung fand beim Screening, sowie zu den Wochen 12, 26, 38 und 52/ET statt.</p> <p>Dargestellt sind im Folgenden die Auswertungen der Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline bis Woche 52. Die Veränderungen der Mittelwerte über die Zeit als Tabellen und Graphiken finden sich in Anhang 4-G. Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt. Hierfür wurde eine MID von 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) definiert, um eine Verschlechterung oder Verbesserung anzugeben. Basis der Analysen ist jeweils die ITT-Population. Für den EQ-5D VAS waren keine Responderanalysen prädefiniert. Diese sind <i>post hoc</i> mit LOCF als Imputationsmethode über den gesamten Studienzeitraum durchgeführt worden. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinewerte sein.</p> <p>Weiterhin wurden die Veränderung der EQ-5D-VAS sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ET: Early Termination; LOCF: Last Observation Carried Forward; ITT: Intention-to-Treat; MID: Minimal Important Difference; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)	

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für

die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>EQ-5D-VAS-Wert</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	37/38 (97)	-
MW (SD)	68,86 (18,253)	71,91 (15,203)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	84/85 (99)	37/38 (97)	Hedges' g -0,13 [-0,521; 0,253] 0,4969
MW (SD)	0,54 (15,597)	2,77 (18,493)	
LS MW (SE)	0,05 (1,538)	3,87 (2,361)	LS MD -3,82 [-9,510; 1,874] 0,1865
95 %-KI	-2,997; 3,098	-0,808; 8,545	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinerwert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Bei der Auswertung der Veränderung von Baseline bis Woche 52 bei der EQ-5D-VAS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 15 Punkte im EQ-5D-VAS gegenüber Baseline MID = 15 %</b>					
n (%)	23 (27)	15 (39)	0,73 [0,445; 1,192] 0,2070	0,58 [0,240; 1,386] 0,2183	-0,10 [-0,275; 0,066] 0,2307
<b>Verschlechterung um 15 Punkte im EQ-5D-VAS gegenüber Baseline MID = 15 %</b>					
n (%)	26 (31)	11 (29)	1,09 [0,625; 1,898] 0,7639	1,14 [0,476; 2,739] 0,7659	0,03 [-0,143; 0,195] 0,7639
<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi <sup>2</sup> -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala) Quelle: [9]					

Bei der Responderanalyse zur Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der EQ-5D-VAS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS bei Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT-vorbehandelt	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	65	30	-
<b>EQ-5D-VAS-Wert</b>			
<b>Baseline</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	29/30 (97)	-
MW (SD)	68,20 (18,395)	74,33 (13,740)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
n/N (%)	64/65 (98)	29/30 (97)	Hedges' g 0,07 [-0,369; 0,509] 0,7553
MW (SD)	-0,72 (14,533)	-1,81 (17,652)	
LS MW (SE)	-1,37 (1,794)	-0,37 (2,726)	LS MD -1,01 [-7,657; 5,642] 0,7641
95 %-KI	-4,940; 2,192	-5,785; 5,051	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>Hinweis: Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, für die mindestens ein Baseline- und ein post-Baselinewert vorlagen.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten konnte bei der Auswertung der Veränderung von Baseline bis Woche 52 bei der EQ-5D-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-VAS (Responderanalyse) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verbesserung um 15 Punkte im EQ-5D-VAS gegenüber Baseline MID = 15 %</b>					
n (%)	16 (25)	9 (30)	0,92 [0,457; 1,831] 0,8023	0,88 [0,320; 2,409] 0,8014	-0,02 [-0,213; 0,165] 0,8037
<b>Verschlechterung um 15 Punkte im EQ-5D-VAS gegenüber Baseline MID = 15 %</b>					
n (%)	25 (38)	10 (33)	1,16 [0,653; 2,053] 0,6153	1,27 [0,505; 3,174] 0,6156	0,05 [-0,153; 0,261] 0,6110
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Bei der Responderanalyse der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zur Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der EQ-5D-VAS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.11 SGIC – RCT**

Tabelle 4-71: Operationalisierung von SGIC

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p>Mit dem SGIC wurden 8 Fragen gestellt, die sich auf das allgemeine körperliche Wohlbefinden, die Atemanstrengung, die Muskelkraft, die Muskelfunktion, die Bewegungsfähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens, das Energieniveau sowie das Ausmaß der Muskelschmerzen beziehen.</p> <p>Die Fragen wurden den Patienten durch den Prüfer gestellt und anschließend vom Patienten mittels einer 7-Punkte-Skala bewertet. Die Skala umfasste das Spektrum von einem sehr viel schlechteren Gesundheitszustand (1 Punkt) bis hin zu einem sehr viel besseren Gesundheitszustand (7 Punkte) (Skalenspannweite 1 – 7).</p> <p>Es wurden basierend auf den Resultaten drei Kategorien (verbessert, stabil, und verschlechtert) ausgewertet. Als Verbesserung gelten die Angaben: verbessert, mäßig verbessert und sehr stark verbessert (5 – 7 Punkte). Als Verschlechterung gelten die Angaben schlechter, mäßig schlechter und sehr viel schlechter (1 – 3 Punkte). Stabil bedeutet keine Veränderung (4 Punkte).</p> <p>Die nachfolgend dargestellte Auswertung erfolgt für die drei Kategorien Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung in Woche 52 mit LOCF als Imputationsmethode. Bei der LOCF konnte der Baselinewert nur für einen fehlenden Wert in Woche 12 eingesetzt werden. Alle anderen Werte mussten post-Baselinewerte sein. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit zu Woche 52 mit beobachteten Werten durchgeführt. Hierbei wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert. Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Auswertungen der Veränderung als kontinuierliche Werte sowie die Graphiken finden sich in Anhang 4-G. Basis der Analysen ist jeweils die ITT-Population.</p> <p>Weiterhin wurden die Veränderung des SGIC sowie die Responderanalysen für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten analysiert.</p>
ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGIC: Subject's Global Impression of Change	

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGIC: Subject's Global Impression of Change						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die

Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SGIC“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Rücklaufquote des SGIC zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm	
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
N	85	38
<b>SGIC-Wert - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>		
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)
<b>SGIC-Wert - Atemanstrengung</b>		
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)
<b>SGIC-Wert - Muskelkraft</b>		
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)
<b>SGIC-Wert - Muskelfunktion</b>		
n/N (%)	80/85 (94)	37/38 (97)
<b>SGIC-Wert - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>		
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)
<b>SGIC-Wert - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>		
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)
<b>SGIC-Wert - Energielevel</b>		
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)
<b>SGIC-Wert - Muskelschmerzen</b>		
n/N (%)	81/85 (95)	37/38 (97)
ITT: Intention-to-Treat; N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; SGIC: Subject's Global Impression of Change Quelle: [4]		

Die Rücklaufquote des SGIC lag zu Woche 52 bei  $\geq 94$  %.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für SGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Wohlbefinden</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>					
n (%)	36 (42)	14 (37)	1,15 [0,717; 1,833] 0,5691	1,29 [0,551; 3,027] 0,5564	0,05 [-0,121; 0,228] 0,5508
<b>Verschlechterung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>					
n (%)	15 (18)	11 (29)	0,65 [0,330; 1,259] 0,1990	0,56 [0,222; 1,399] 0,2126	-0,10 [-0,265; 0,064] 0,2302
<b>Keine Veränderung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>					
n (%)	34 (40)	13 (34)	1,14 [0,694; 1,857] 0,6141	1,23 [0,546; 2,792] 0,6126	0,05 [-0,135; 0,230] 0,6083
<b>Atemanstrengung</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Atemanstrengung</b>					
n (%)	19 (22)	8 (21)	1,05 [0,510; 2,164] 0,8929	1,07 [0,407; 2,804] 0,8924	0,01 [-0,143; 0,165] 0,8916
<b>Verschlechterung im SGIC - Atemanstrengung</b>					
n (%)	7 (8)	4 (11)	0,79 [0,229; 2,747] 0,7146	0,78 [0,208; 2,912] 0,7097	-0,02 [-0,134; 0,092] 0,7190
<b>Keine Veränderung im SGIC - Atemanstrengung</b>					
n (%)	59 (69)	26 (68)	1,01 [0,788; 1,306] 0,9103	1,05 [0,453; 2,429] 0,9107	0,01 [-0,167; 0,187] 0,9110
<b>Muskelkraft</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Muskelkraft</b>					
n (%)	28 (33)	11 (29)	1,19 [0,667; 2,130] 0,5542	1,31 [0,547; 3,136] 0,5454	0,05 [-0,116; 0,224] 0,5355

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verschlechterung im SGIC - Muskelkraft</b>					
n (%)	15 (18)	11 (29)	0,65 [0,338; 1,248] 0,1953	0,55 [0,217; 1,392] 0,2068	-0,10 [-0,261; 0,062] 0,2285
<b>Keine Veränderung im SGIC - Muskelkraft</b>					
n (%)	42 (49)	16 (42)	1,11 [0,733; 1,665] 0,6327	1,22 [0,545; 2,738] 0,6265	0,05 [-0,138; 0,230] 0,6259
<b>Muskelfunktion</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Muskelfunktion</b>					
n (%)	27 (32)	10 (26)	1,20 [0,677; 2,141] 0,5283	1,36 [0,533; 3,483] 0,5192	0,05 [-0,105; 0,212] 0,5078
<b>Verschlechterung im SGIC - Muskelfunktion</b>					
n (%)	12 (14)	11 (29)	0,50 [0,245; 1,022] 0,0574	0,40 [0,156; 1,044] 0,0612	-0,14 [-0,303; 0,017] 0,0805
<b>Keine Veränderung im SGIC - Muskelfunktion</b>					
n (%)	46 (54)	17 (45)	1,20 [0,810; 1,774] 0,3655	1,47 [0,660; 3,255] 0,3477	0,09 [-0,096; 0,276] 0,3453
<b>Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
n (%)	25 (29)	11 (29)	0,98 [0,553; 1,729] 0,9395	0,97 [0,388; 2,399] 0,9389	-0,01 [-0,169; 0,157] 0,9391
<b>Verschlechterung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
n (%)	9 (11)	13 (34)	0,32 [0,150; 0,665] 0,0024	0,21 [0,075; 0,582] 0,0028	-0,23 [-0,392; -0,070] 0,0049
<b>Keine Veränderung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
n (%)	51 (60)	14 (37)	1,64 [1,061; 2,529] 0,0260	2,82 [1,229; 6,481] 0,0144	0,24 [0,057; 0,418] 0,0100

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
n (%)	24 (28)	12 (32)	0,93 [0,541; 1,608] 0,8035	0,89 [0,364; 2,190] 0,8046	-0,02 [-0,186; 0,145] 0,8063
<b>Verschlechterung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
n (%)	8 (9)	5 (13)	0,82 [0,277; 2,407] 0,7136	0,79 [0,234; 2,693] 0,7111	-0,02 [-0,144; 0,100] 0,7201
<b>Keine Veränderung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
n (%)	53 (62)	21 (55)	1,08 [0,798; 1,450] 0,6323	1,24 [0,527; 2,904] 0,6256	0,04 [-0,131; 0,217] 0,6283
<b>Energielevel</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Energielevel</b>					
n (%)	33 (39)	11 (29)	1,36 [0,766; 2,399] 0,2967	1,61 [0,683; 3,813] 0,2752	0,10 [-0,073; 0,274] 0,2556
<b>Verschlechterung im SGIC - Energielevel</b>					
n (%)	9 (11)	9 (24)	0,40 [0,180; 0,878] 0,0226	0,30 [0,099; 0,876] 0,0279	-0,15 [-0,296; -0,004] 0,0436
<b>Keine Veränderung im SGIC - Energielevel</b>					
n (%)	43 (51)	18 (47)	1,11 [0,749; 1,635] 0,6114	1,23 [0,559; 2,714] 0,6050	0,05 [-0,138; 0,238] 0,6035
<b>Muskelschmerzen</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Muskelschmerzen</b>					
n (%)	13 (15)	10 (26)	0,55 [0,263; 1,140] 0,1073	0,45 [0,170; 1,198] 0,1101	-0,12 [-0,275; 0,036] 0,1328

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Cipaglusidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Verschlechterung im SGIC - Muskelschmerzen</b>					
n (%)	16 (19)	9 (24)	0,78 [0,366; 1,656] 0,5154	0,73 [0,288; 1,861] 0,5118	-0,05 [-0,210; 0,107] 0,5256
<b>Keine Veränderung im SGIC - Muskelschmerzen</b>					
n (%)	56 (66)	19 (50)	1,34 [0,951; 1,887] 0,0946	2,07 [0,935; 4,600] 0,0727	0,17 [-0,016; 0,358] 0,0726
<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi <sup>2</sup> -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGIC: Subject's Global Impression of Change Quelle: [9]					

Bei der Frage des SGIC zur Fähigkeit, sich zu bewegen, zeigten statistisch signifikant weniger Patienten im Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm eine Verschlechterung verglichen mit dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm (11 % vs. 34 %; RR: 0,32; 95 %-KI [0,150; 0,665] p = 0,0024). In der Sensitivitätsanalyse, in der die beobachteten Werte zu Woche 52 Berücksichtigung fanden (mit Rücklaufquoten von  $\geq 95$  %) und fehlende Werte mit Non-Responder-Imputation ersetzt wurden, zeigte sich ein ähnliches Ergebnis (RR: 0,039; 95 % KI [0,197; 0,781], p = 0,0078) (s. Anhang 4-G). Darüber hinaus erfuhren 60 % der Patienten unter Cipaglusidase alfa/Miglustat gegenüber 37 % der Patienten unter Alglucosidase alfa/Placebo eine Stabilisierung ihrer Bewegungsfähigkeit (RR: 1,64; 95 %-KI [1,061; 2,529]; p = 0,0260).

Bei der Frage zum Energielevel zeigten statistisch signifikant weniger Patienten im Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm eine Verschlechterung verglichen mit dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm (11 % vs. 24 %; RR: 0,40; 95 % KI [0,180; 0,878] p = 0,0226). Die Sensitivitätsanalyse (mit Rücklaufquoten von  $\geq 95$  %) zeigte ebenfalls, dass im Cipaglusidase alfa/Miglustat-Arm weniger Patienten eine Verschlechterung erfuhren, jedoch war der Effekt verglichen mit Alglucosidase alfa/Placebo statistisch nicht signifikant (s. Anhang 4-G).

Für die Auswertungen zu den anderen Fragen des SGIC ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachten (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Rücklaufquote des SGIC zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

<b>PROPEL ERT-vorbehandelt</b>	<b>Behandlungsarm</b>	
	<b>Cipaglusidase alfa/Miglustat</b>	<b>Alglucosidase alfa/Placebo</b>
<b>N</b>	<b>65</b>	<b>30</b>
<b>SGIC-Wert - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>		
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)
<b>SGIC-Wert - Atemanstrengung</b>		
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)
<b>SGIC-Wert - Muskelkraft</b>		
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)
<b>SGIC-Wert - Muskelfunktion</b>		
n/N (%)	60/65 (92)	29/30 (97)
<b>SGIC-Wert - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>		
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)
<b>SGIC-Wert - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>		
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)
<b>SGIC-Wert - Energielevel</b>		
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)
<b>SGIC-Wert - Muskelschmerzen</b>		
n/N (%)	61/65 (94)	29/30 (97)
ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; SGIC: Subject's Global Impression of Change Quelle: [4]		

Die Rücklaufquote des SGIC lag zu Woche 52 bei  $\geq 92$  %.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für SGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation ERT-vorbehandelt

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Wohlbefinden</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>					
n (%)	24 (37)	8 (27)	1,42 [0,694; 2,910] 0,3372	1,64 [0,627; 4,292] 0,3131	0,11 [-0,092; 0,306] 0,2900
<b>Verschlechterung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>					
n (%)	11 (17)	11 (37)	0,50 [0,251; 0,984] 0,0449	0,37 [0,136; 1,017] 0,0540	-0,18 [-0,378; 0,011] 0,0651
<b>Keine Veränderung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden</b>					
n (%)	30 (46)	11 (37)	1,20 [0,715; 2,013] 0,4910	1,38 [0,558; 3,437] 0,4828	0,08 [-0,134; 0,286] 0,4777
<b>Atemanstrengung</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Atemanstrengung</b>					
n (%)	13 (20)	4 (13)	1,54 [0,530; 4,463] 0,4279	1,68 [0,484; 5,811] 0,4148	0,07 [-0,086; 0,224] 0,3803
<b>Verschlechterung im SGIC - Atemanstrengung</b>					
n (%)	5 (8)	4 (13)	0,58 [0,158; 2,159] 0,4195	0,55 [0,134; 2,282] 0,4131	-0,05 [-0,191; 0,084] 0,4450
<b>Keine Veränderung im SGIC - Atemanstrengung</b>					
n (%)	47 (72)	22 (73)	0,98 [0,757; 1,265] 0,8704	0,92 [0,343; 2,485] 0,8738	-0,02 [-0,208; 0,176] 0,8728
<b>Muskelkraft</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Muskelkraft</b>					
n (%)	20 (31)	8 (27)	1,23 [0,605; 2,514] 0,5645	1,35 [0,499; 3,643] 0,5556	0,06 [-0,132; 0,251] 0,5436
<b>Verschlechterung im SGIC - Muskelkraft</b>					
n (%)	13 (20)	10 (33)	0,64 [0,321; 1,257] 0,1929	0,52 [0,193; 1,426] 0,2062	-0,12 [-0,313; 0,073] 0,2240

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

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglicosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Keine Veränderung im SGIC - Muskelkraft</b>					
n (%)	32 (49)	12 (40)	1,14 [0,710; 1,845] 0,5787	1,31 [0,520; 3,280] 0,5692	0,06 [-0,147; 0,267] 0,5679
<b>Muskelfunktion</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Muskelfunktion</b>					
n (%)	18 (28)	6 (20)	1,40 [0,608; 3,215] 0,4311	1,55 [0,537; 4,463] 0,4184	0,08 [-0,102; 0,259] 0,3950
<b>Verschlechterung im SGIC - Muskelfunktion</b>					
n (%)	9 (14)	10 (33)	0,43 [0,197; 0,935] 0,0334	0,33 [0,114; 0,932] 0,0364	-0,19 [-0,377; -0,001] 0,0491
<b>Keine Veränderung im SGIC - Muskelfunktion</b>					
n (%)	38 (58)	14 (47)	1,23 [0,802; 1,900] 0,3381	1,57 [0,650; 3,802] 0,3157	0,11 [-0,105; 0,326] 0,3144
<b>Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
n (%)	17 (26)	6 (20)	1,26 [0,531; 2,989] 0,6009	1,34 [0,464; 3,874] 0,5886	0,05 [-0,129; 0,231] 0,5768
<b>Verschlechterung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
n (%)	8 (12)	13 (43)	0,28 [0,133; 0,609] 0,0012	0,17 [0,058; 0,511] 0,0015	-0,31 [-0,503; -0,116] 0,0017
<b>Keine Veränderung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen</b>					
n (%)	40 (62)	11 (37)	1,70 [1,031; 2,798] 0,0374	2,92 [1,170; 7,285] 0,0216	0,26 [0,049; 0,467] 0,0154
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
n (%)	17 (26)	6 (20)	1,45 [0,622; 3,366] 0,3912	1,65 [0,545; 4,976] 0,3769	0,08 [-0,090; 0,257] 0,3460

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

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<b>Verschlechterung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
n (%)	5 (8)	5 (17)	0,55 [0,175; 1,727] 0,3061	0,49 [0,128; 1,910] 0,3068	-0,07 [-0,216; 0,075] 0,3448
<b>Keine Veränderung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens</b>					
n (%)	43 (66)	19 (63)	0,98 [0,730; 1,315] 0,8924	0,94 [0,351; 2,493] 0,8945	-0,01 [-0,207; 0,181] 0,8939
<b>Energielevel</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Energielevel</b>					
n (%)	23 (35)	7 (23)	1,57 [0,725; 3,395] 0,2529	1,85 [0,681; 5,046] 0,2274	0,13 [-0,065; 0,318] 0,1964
<b>Verschlechterung im SGIC - Energielevel</b>					
n (%)	6 (9)	8 (27)	0,31 [0,122; 0,763] 0,0112	0,21 [0,064; 0,718] 0,0126	-0,20 [-0,368; -0,027] 0,0233
<b>Keine Veränderung im SGIC - Energielevel</b>					
n (%)	36 (55)	15 (50)	1,14 [0,754; 1,735] 0,5273	1,34 [0,551; 3,279] 0,5157	0,07 [-0,142; 0,284] 0,5144
<b>Muskelschmerzen</b>					
<b>Verbesserung im SGIC - Muskelschmerzen</b>					
n (%)	8 (12)	5 (17)	0,71 [0,233; 2,157] 0,5448	0,68 [0,199; 2,322] 0,5371	-0,05 [-0,203; 0,109] 0,5546
<b>Verschlechterung im SGIC - Muskelschmerzen</b>					
n (%)	12 (18)	9 (30)	0,59 [0,271; 1,285] 0,1838	0,50 [0,182; 1,388] 0,1848	-0,12 [-0,312; 0,067] 0,2061
<b>Keine Veränderung im SGIC - Muskelschmerzen</b>					
n (%)	45 (69)	16 (53)	1,31 [0,915; 1,884] 0,1388	2,08 [0,842; 5,127] 0,1126	0,17 [-0,042; 0,380] 0,1161

PROPEL ERT- vorbehandelt	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	65	30	RR	OR	ARR
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach dem Faktor „Baseline 6MWD“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SGIC: Subject's Global Impression of Change</p> <p>Quelle: [9]</p>					

In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigten bei der Frage des SGIC zum allgemeinen körperlichen Wohlbefinden statistisch signifikant weniger Patienten im Cipaglucosidase alfa/Miglustat-Arm eine Verschlechterung verglichen mit dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm (17 % vs. 37 %; RR: 0,50; 95 %-KI [0,251; 0,984], p = 0,0449). In der Sensitivitätsanalyse (mit Rücklaufquoten von  $\geq 94$  %), in der die beobachteten Werte in Woche 52 Berücksichtigung fanden, zeigte sich ein ähnliches Ergebnis (RR: 0,049; 95 %-KI [0,259; 0,943], p = 0,0326) (s. Anhang 4-G).

Bezüglich der Muskelfunktion zeigten statistisch signifikant weniger Patienten im Cipaglucosidase alfa/Miglustat-Arm eine Verschlechterung verglichen mit dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm (14 % vs. 33 %; RR: 0,43; 95 %-KI [0,197; 0,935], p = 0,0334). Die Sensitivitätsanalyse (mit Rücklaufquoten von  $\geq 92$  %) zeigte ebenfalls, dass im Cipaglucosidase alfa/Miglustat-Arm weniger Patienten eine Verschlechterung erfuhren, jedoch war der Effekt verglichen mit Alglucosidase alfa/Placebo statistisch nicht signifikant (s. Anhang 4-G).

Bezüglich der Verschlechterung bei der Fähigkeit sich zu bewegen, lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Cipaglucosidase alfa/Miglustat verglichen mit Alglucosidase alfa/Placebo vor (12 % vs. 43 %; RR: 0,28; 95 %-KI [0,133; 0,609], p = 0,0012). Der Effekt wurde auch in der Sensitivitätsanalyse (mit Rücklaufquoten von  $\geq 94$  %) bestätigt und zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Cipaglucosidase alfa/Miglustat verglichen mit Alglucosidase alfa/Placebo (RR: 0,36; 95 %-KI [0,179; 0,726], p = 0,0043) (s. Anhang 4-G). Darüber hinaus, erfuhren auch 62 % der Patienten unter Cipaglucosidase alfa/Miglustat gegenüber 37 % der Patienten unter Alglucosidase alfa/Placebo eine Stabilisierung der Bewegungsfähigkeit (RR: 1,70; 95 %-KI [1,031; 2,798]; p = 0,0374).

Hinsichtlich des Energielevels verschlechterten sich signifikant weniger Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat als unter Alglucosidase alfa/Placebo (9 % vs. 27%; RR: 0,31; 95 %-KI [0,122; 0,763];  $p = 0,0112$ ). Die Sensitivitätsanalyse (mit Rücklaufquoten von  $\geq 94$  %) zeigte ebenfalls, dass im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm weniger Patienten eine Verschlechterung erfuhren, jedoch war der Effekt verglichen mit Alglucosidase alfa/Placebo statistisch nicht signifikant (s. Anhang 4-G).

Für die Auswertungen zu den anderen Fragen des SGIC ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachten (Tabelle 4-76).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.12 Sicherheit – RCT**

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
PROPEL (ATB200-03)	<p data-bbox="411 376 1412 533">Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Daher kann ein UE jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Verwendung der Studienmedikation verbunden ist, unabhängig von einem Kausalzusammenhang.</p> <p data-bbox="411 542 1412 907">Gemäß Protokoll wird die erwartete Entwicklung der zu behandelnden Erkrankung im Rahmen der Beurteilung der Krankheitssymptome bewertet. Veränderungen der Symptome des Morbus Pompe müssen vom Prüfarzt oder einer medizinisch qualifizierten Prüfperson begutachtet und in den Dokumenten des Patienten als "klinisch signifikant" oder "nicht klinisch signifikant" aufgezeichnet werden. Erwartete Veränderungen des klinischen Zustands gelten möglicherweise nicht als UE. Wenn jedoch eine klinisch relevante Verschlechterung eines Anzeichens oder Symptoms der zu behandelnden Erkrankung vorliegt und das Ergebnis die Definition eines UE erfüllt, muss es gemeldet werden. Therapiebedingte UE (TEAE) sind definiert als jedes UE, das nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation auftritt. Patienten, bei denen ein UE auftrat wurden beobachtet bis der Gesundheitszustand sich stabilisiert hatte bzw. der ursprüngliche Zustand wiederhergestellt war.</p> <p data-bbox="411 916 667 945">Ein UE ist definiert als:</p> <ul data-bbox="459 954 1375 1193" style="list-style-type: none"> <li>- das Auftreten neuer Anzeichen, Symptome, Zustände und Krankheiten</li> <li>- Verschlimmerung bereits bestehender Erkrankungen</li> <li>- abnormale Laborbefunde, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft werden</li> <li>- abnormale medizinische Befunde, die beim Screening nicht dokumentiert sind und/oder nach Ansicht des Prüfarztes eine klinisch signifikante Veränderung der Gesundheit des Patienten während der Studienteilnahme darstellen.</li> </ul> <p data-bbox="411 1202 1353 1232">Die folgenden Kategorien wurden verwendet, um die Schwere jedes UE zu bestimmen:</p> <ul data-bbox="459 1240 1401 1503" style="list-style-type: none"> <li>- Leicht: Bewusstsein über das Anzeichen, Symptom oder Ereignis, aber das UE wurde leicht toleriert und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten.</li> <li>- Moderat: Das Ereignis war so unangenehm, dass es einen Einfluss auf normale Aktivitäten hatte und eine Intervention rechtfertigen würde, jedoch war der Patient immer noch in der Lage, seinen Alltag zu bewältigen.</li> <li>- Schwer: Der Betroffene war so eingeschränkt, dass er nicht mehr in der Lage war, normale Aktivitäten auszuführen oder der klinische Status hat sich signifikant verschlechtert und bedurfte medizinischer Versorgung.</li> </ul> <p data-bbox="411 1552 1267 1581">Jedes UE, das eines der folgenden Kriterien erfüllte, wurde als SUE angesehen:</p> <ul data-bbox="459 1590 1369 1839" style="list-style-type: none"> <li>- Das UE führte zum Tod.</li> <li>- Das UE war akut lebensbedrohlich (mit unmittelbarem Todesrisiko durch die Reaktion beim Auftreten).</li> <li>- Das UE erforderte oder verlängerte einen Krankenhausaufenthalt.</li> <li>- Das UE führte zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung (erhebliche Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen)</li> <li>- Das UE führte zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler.</li> </ul> <p data-bbox="411 1848 1396 2000">Bedeutende medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder Hospitalisierung benötigen, können – basierend auf einer angemessenen medizinischen Beurteilung – als schwerwiegend betrachtet werden, wenn sie den Patienten gefährden und wenn sie medizinische oder operative Interventionen erfordern, um die oben gelisteten Definitionen/Ereignisse zu verhindern.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>IAR wurden definiert als ein oder mehrere UE durch die Infusion pharmakologischer oder biologischer Substanzen.</p> <p>IAR wurden unterteilt je nach Zeitintervall zwischen der Infusion und dem Auftreten in unmittelbare (2 – 24 Stunden) oder späte (24 – 96 Stunden) IAR. Die Reaktionen werden wie folgt in 5 Schweregrade unterteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) mild (nur Beobachtung erforderlich), zum Beispiel vorübergehende Hitzewallungen oder Hautausschläge</li> <li>2) moderat (minimaler, in der Regel oraler Eingriff genügt), z. B. Urtikaria, Myalgie, Arzneimittelfieber</li> <li>3) schwer (lebenswichtiges Organ beteiligt, aber nicht lebensbedrohlich, erfordert in der Regel parenterale Medikamente), zum Beispiel Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie</li> <li>4) lebensbedrohlich (Multisystem-Beteiligung lebenswichtiger Organe, dringende und kritische Versorgung erforderlich), z. B. systemische anaphylaktische Reaktion</li> <li>5) Tod.</li> </ol> <p>Folgende Daten werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE</li> <li>- Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere) <math>\geq 10</math> %</li> <li>- Gesamtrate der Patienten mit 1 UE mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad</li> <li>- Patienten mit mildem UE nach SOC und PT <math>\geq 10</math> %</li> <li>- Patienten mit moderatem UE nach SOC und PT <math>\geq 10</math> %</li> <li>- Patienten mit schwerem UE nach SOC und PT <math>\geq 5</math> %</li> <li>- Gesamtrate der Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE</li> <li>- Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT <math>\geq 5</math> %</li> <li>- IAR (Gesamtrate und nach Schweregrad: mild, moderat oder schwer)</li> <li>- Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT</li> </ul> <p>Für die Population der ERT-vorbehandelten Patienten finden sich die Sicherheitsdaten in Anhang 4-G.</p> <p><u>Erhebung:</u> Für alle Patienten wurden UE und SUE ab dem Zeitpunkt der Einwilligung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments gemeldet.</p> <p>Alle UE werden anhand MedDRA Version 23.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u> RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafeln bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“.</p>
	<p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class</p>

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

Studie	Operationalisierung
	(Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events (behandlungsbedingtes UE); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROPEL (ATB200-03)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie);						

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglusidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa-glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/ Placebo	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>	
<b>N</b>	<b>85</b>	<b>38</b>	<b>RR</b>	<b>OR</b>	<b>ARR</b>
<b>Patienten mit mindestens einem UE, n (%)</b>	81 (95)	37 (97)	0,98 [0,914; 1,049]	0,54 [0,056; 5,297]	-0,02 [-0,088; 0,047]
Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere) $\geq 10$ %					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>	<b>49 (58)</b>	<b>21 (55)</b>	<b>1,05</b> [0,751; 1,480] <b>0,7597</b>	<b>1,13</b> [0,521; 2,444] <b>0,7584</b>	<b>0,03</b> [-0,162; 0,222] <b>0,7589</b>

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

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglicosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/ Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
Nasopharyngitis (PT)	19 (22)	3 (8)	3,50 [1,020; 12,042] 0,0465	5,15 [1,099; 24,127] 0,0375	0,16 [0,053; 0,277] 0,0040
Infektion der oberen Atemwege (PT)	3 (4)	6 (16)	0,22 [0,058; 0,832] 0,0257	0,19 [0,044; 0,801] 0,0238	-0,13 [-0,248; -0,002] 0,0467
Harnwegsinfektion (PT)	12 (14)	2 (5)	2,73 [0,649; 11,493] 0,1706	2,96 [0,647; 13,541] 0,1621	0,09 [-0,013; 0,198] 0,0860
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (SOC)</b>	<b>5 (6)</b>	<b>4 (11)</b>	<b>0,52</b> <b>[0,148; 1,808]</b> <b>0,3017</b>	<b>0,48</b> <b>[0,120; 1,941]</b> <b>0,3048</b>	<b>-0,05</b> <b>[-0,163; 0,058]</b> <b>0,3504</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>	<b>9 (11)</b>	<b>4 (11)</b>	<b>1,10</b> <b>[0,358; 3,399]</b> <b>0,8649</b>	<b>1,12</b> <b>[0,312; 4,006]</b> <b>0,8644</b>	<b>0,01</b> <b>[-0,106; 0,127]</b> <b>0,8621</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	<b>33 (39)</b>	<b>15 (39)</b>	<b>0,98</b> <b>[0,609; 1,572]</b> <b>0,9278</b>	<b>0,96</b> <b>[0,436; 2,131]</b> <b>0,9280</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,196; 0,178]</b> <b>0,9281</b>
Kopfschmerzen (PT)	20 (24)	9 (24)	0,97 [0,465; 2,034] 0,9405	0,97 [0,395; 2,364] 0,9393	-0,01 [-0,172; 0,159] 0,9395
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>	<b>13 (15)</b>	<b>4 (11)</b>	<b>1,45</b> <b>[0,498; 4,232]</b> <b>0,4947</b>	<b>1,58</b> <b>[0,445; 5,592]</b> <b>0,4806</b>	<b>0,05</b> <b>[-0,073; 0,165]</b> <b>0,4488</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>	<b>29 (34)</b>	<b>10 (26)</b>	<b>1,24</b> <b>[0,676; 2,281]</b> <b>0,4859</b>	<b>1,36</b> <b>[0,583; 3,165]</b> <b>0,4786</b>	<b>0,07</b> <b>[-0,111; 0,241]</b> <b>0,4670</b>
Schmerzen im Oropharynx (PT)	10 (12)	2 (5)	2,36 [0,535; 10,433] 0,2565	2,53 [0,521; 12,324] 0,2496	0,07 [-0,030; 0,170] 0,1686
<b>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC)</b>	<b>28 (33)</b>	<b>17 (45)</b>	<b>0,76</b> <b>[0,475; 1,201]</b> <b>0,2362</b>	<b>0,62</b> <b>[0,281; 1,390]</b> <b>0,2489</b>	<b>-0,11</b> <b>[-0,294; 0,078]</b> <b>0,2551</b>

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

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglicosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/ Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
Diarrhoe (PT)	11 (13)	4 (11)	1,34 [0,409; 4,402] 0,6283	1,39 [0,388; 4,979] 0,6131	0,03 [-0,085; 0,149] 0,5933
Übelkeit (PT)	10 (12)	8 (21)	0,56 [0,226; 1,376] 0,2052	0,51 [0,181; 1,427] 0,1991	-0,09 [-0,237; 0,057] 0,2309
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	<b>9 (11)</b>	<b>11 (29)</b>	<b>0,35</b> <b>[0,154; 0,794]</b> <b>0,0120</b>	<b>0,28</b> <b>[0,102; 0,757]</b> <b>0,0122</b>	<b>-0,19</b> <b>[-0,347; -0,030]</b> <b>0,0200</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankun- gen (SOC)</b>	<b>45 (53)</b>	<b>18 (47)</b>	<b>1,13</b> <b>[0,756; 1,680]</b> <b>0,5578</b>	<b>1,26</b> <b>[0,590; 2,702]</b> <b>0,5482</b>	<b>0,06</b> <b>[-0,135; 0,255]</b> <b>0,5472</b>
Arthralgie (PT)	13 (15)	5 (13)	1,29 [0,474; 3,514] 0,6182	1,35 [0,425; 4,283] 0,6107	0,04 [-0,094; 0,164] 0,5936
Rückenschmerzen (PT)	9 (11)	7 (18)	0,59 [0,237; 1,477] 0,2612	0,55 [0,186; 1,600] 0,2696	-0,07 [-0,216; 0,066] 0,2997
Muskuläre Schwäche (PT)	3 (4)	5 (13)	0,24 [0,060; 0,991] 0,0485	0,21 [0,045; 0,976] 0,0465	-0,10 [-0,216; 0,013] 0,0817
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)	10 (12)	2 (5)	2,42 [0,567; 10,373] 0,2325	2,71 [0,550; 13,350] 0,2206	0,07 [-0,025; 0,172] 0,1440
Myalgie (PT)	14 (16)	5 (13)	1,27 [0,475; 3,384] 0,6352	1,33 [0,425; 4,144] 0,6255	0,03 [-0,097; 0,165] 0,6112
Schmerz in einer Extremität (PT)	11 (13)	2 (5)	2,40 [0,564; 10,200] 0,2365	2,68 [0,548; 13,100] 0,2238	0,07 [-0,026; 0,175] 0,1441
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>	<b>31 (36)</b>	<b>14 (37)</b>	<b>0,97</b> <b>[0,594; 1,596]</b> <b>0,9145</b>	<b>0,96</b> <b>[0,431; 2,127]</b> <b>0,9157</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,196; 0,176]</b> <b>0,9158</b>

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/ Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
<b>N</b>	<b>85</b>	<b>38</b>	<b>RR</b>	<b>OR</b>	<b>ARR</b>
Asthenie (PT)	1 (1)	4 (11)	0,11 [0,010; 1,134] 0,0636	0,10 [0,011; 0,982] 0,0482	-0,09 [-0,189; 0,009] 0,0758
Ermüdung (PT)	8 (9)	5 (13)	0,63 [0,231; 1,724] 0,3690	0,57 [0,166; 1,970] 0,3762	-0,05 [-0,173; 0,071] 0,4095
<b>Untersuchungen (SOC)</b>	<b>17 (20)</b>	<b>3 (8)</b>	<b>2,90</b> <b>[0,870; 9,664]</b> <b>0,0831</b>	<b>3,51</b> <b>[0,895; 13,779]</b> <b>0,0716</b>	<b>0,14</b> <b>[0,019; 0,256]</b> <b>0,0228</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>	<b>36 (42)</b>	<b>18 (47)</b>	<b>0,91</b> <b>[0,580; 1,416]</b> <b>0,6668</b>	<b>0,84</b> <b>[0,391; 1,818]</b> <b>0,6629</b>	<b>-0,04</b> <b>[-0,235; 0,150]</b> <b>0,6644</b>
Sturz (PT)	25 (29)	15 (39)	0,76 [0,450; 1,297] 0,3186	0,65 [0,284; 1,503] 0,3169	-0,09 [-0,268; 0,089] 0,3274

<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: [9]

Es traten bei 95 % der Patienten unter Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat UE auf. Im Vergleichsarm traten UE bei 97 % der Patienten auf (Tabelle 4-79).

In der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden statistisch signifikant weniger UE unter Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat beobachtet als im Vergleichsarm (11 % vs. 29 %; RR: 0,35; 95 %-KI [0,154; 0,794]; p = 0,0120).

Es konnte für drei Preferred Terms (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden: Nasopharyngitis trat unter Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat häufiger auf als im Vergleichsarm (RR: 3,50; 95 %-KI [1,020; 12,042]; p = 0,0465]. Eine Infektion der oberen Atemwege trat unter Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat seltener auf als im Vergleichsarm (RR: 0,22; 95 %-KI [0,058; 0,832]; p = 0,0257]. Auch muskuläre Schwäche wurde seltener unter Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat als im Vergleichsarm beobachtet (RR: 0,24; 95 %-KI [0,060; 0,991]; p = 0,0485)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für milde UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa-glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Patienten mit mindestens einem milden UE, n (%)</b>	79 (93)	37 (97)	0,95 [0,885; 1,030] 0,2330	0,34 [0,037; 3,154] 0,3433	-0,04 [-0,118; 0,029] 0,2393
<b>Patienten mit milden UE nach SOC und PT ≥ 10 %</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>	<b>42 (49)</b>	<b>15 (39)</b>	<b>1,26</b> <b>[0,802; 1,994]</b> <b>0,3125</b>	<b>1,52</b> <b>[0,695; 3,339]</b> <b>0,2926</b>	<b>0,10</b> <b>[-0,086; 0,293]</b> <b>0,2840</b>
Nasopharyngitis (PT)	19 (22)	3 (8)	3,50 [1,020; 12,042] 0,0465	5,15 [1,099; 24,127] 0,0375	0,16 [0,053; 0,277] 0,0040
Harnwegsinfektion (PT)	10 (12)	0 (0)	2,49 [0,661; 9,366] 0,1779	2,79 [0,660; 11,810] 0,1628	0,12 [0,046; 0,184] 0,0010
<b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>	<b>9 (11)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>2,07</b> <b>[0,482; 8,914]</b> <b>0,3276</b>	<b>2,19</b> <b>[0,457; 10,528]</b> <b>0,3262</b>	<b>0,06</b> <b>[-0,042; 0,156]</b> <b>0,2560</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	<b>28 (33)</b>	<b>14 (37)</b>	<b>0,89</b> <b>[0,527; 1,493]</b> <b>0,6510</b>	<b>0,83</b> <b>[0,373; 1,859]</b> <b>0,6539</b>	<b>-0,04</b> <b>[-0,226; 0,143]</b> <b>0,6568</b>
Kopfschmerzen (PT)	17 (20)	7 (18)	1,06 [0,440; 2,534] 0,9036	1,06 [0,407; 2,775] 0,9010	0,01 [-0,145; 0,165] 0,9002
<b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>	<b>10 (12)</b>	<b>3 (8)</b>	<b>1,55</b> <b>[0,448; 5,372]</b> <b>0,4883</b>	<b>1,73</b> <b>[0,389; 7,702]</b> <b>0,4710</b>	<b>0,04</b> <b>[-0,060; 0,142]</b> <b>0,4301</b>

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>	<b>26 (31)</b>	<b>10 (26)</b>	<b>1,11</b> [0,597; 2,075] <b>0,7367</b>	<b>1,16</b> [0,495; 2,710] <b>0,7355</b>	<b>0,03</b> [-0,144; 0,205] <b>0,7323</b>
Schmerzen im Oropharynx (PT)	10 (12)	2 (5)	2,36 [0,535; 10,433] 0,2565	2,53 [0,521; 12,324] 0,2496	0,07 [-0,030; 0,170] 0,1686
<b>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts (SOC)</b>	<b>26 (31)</b>	<b>15 (39)</b>	<b>0,81</b> [0,486; 1,345] <b>0,4121</b>	<b>0,71</b> [0,317; 1,613] <b>0,4190</b>	<b>-0,07</b> [-0,257; 0,109] <b>0,4267</b>
Diarrhoe (PT)	10 (12)	4 (11)	1,22 [0,368; 4,078] 0,7417	1,25 [0,345; 4,561] 0,7309	0,02 [-0,094; 0,136] 0,7213
Übelkeit (PT)	6 (7)	6 (16)	0,43 [0,144; 1,303] 0,1365	0,39 [0,115; 1,332] 0,1332	-0,09 [-0,216; 0,039] 0,1743
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>	<b>8 (9)</b>	<b>11 (29)</b>	<b>0,31</b> [0,133; 0,730] <b>0,0073</b>	<b>0,24</b> [0,087; 0,682] <b>0,0072</b>	<b>-0,20</b> [-0,357; -0,042] <b>0,0129</b>
<b>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC)</b>	<b>41 (48)</b>	<b>16 (42)</b>	<b>1,14</b> [0,727; 1,794] <b>0,5640</b>	<b>1,26</b> [0,587; 2,717] <b>0,5512</b>	<b>0,06</b> [-0,134; 0,253] <b>0,5485</b>
Arthralgie (PT)	11 (13)	5 (13)	1,11 [0,402; 3,079] 0,8364	1,13 [0,348; 3,695] 0,8340	0,01 [-0,112; 0,139] 0,8308
Rückenschmerzen (PT)	7 (8)	6 (16)	0,50 [0,170; 1,483] 0,2130	0,47 [0,145; 1,530] 0,2101	-0,08 [-0,208; 0,054] 0,2472
Muskuläre Schwäche (PT)	3 (4)	4 (11)	0,31 [0,069; 1,364] 0,1207	0,28 [0,058; 1,370] 0,1164	-0,07 [-0,180; 0,032] 0,1693

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
Myalgie (PT)	10 (12)	5 (13)	0,91 [0,323; 2,549] 0,8533	0,89 [0,270; 2,945] 0,8507	-0,01 [-0,136; 0,113] 0,8529
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort (SOC)</b>	<b>28 (33)</b>	<b>13 (34)</b>	<b>0,95</b> <b>[0,558; 1,600]</b> <b>0,8339</b>	<b>0,92</b> <b>[0,405; 2,079]</b> <b>0,8364</b>	<b>-0,02</b> <b>[-0,201; 0,162]</b> <b>0,8371</b>
Asthenie (PT)	1 (1)	4 (11)	0,11 [0,010; 1,134] 0,0636	0,10 [0,011; 0,982] 0,0482	-0,09 [-0,189; 0,009] 0,0758
Ermüdung (PT)	7 (8)	5 (13)	0,55 [0,195; 1,562] 0,2627	0,49 [0,140; 1,735] 0,2699	-0,06 [-0,183; 0,058] 0,3124
<b>Untersuchungen (SOC)</b>	<b>14 (16)</b>	<b>3 (8)</b>	<b>2,42</b> <b>[0,720; 8,129]</b> <b>0,1533</b>	<b>2,83</b> <b>[0,708; 11,304]</b> <b>0,1413</b>	<b>0,10</b> <b>[-0,011; 0,216]</b> <b>0,0763</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>	<b>30 (35)</b>	<b>17 (45)</b>	<b>0,81</b> <b>[0,497; 1,317]</b> <b>0,3950</b>	<b>0,71</b> <b>[0,326; 1,553]</b> <b>0,3921</b>	<b>-0,08</b> <b>[-0,272; 0,108]</b> <b>0,3983</b>
Sturz (PT)	19 (22)	13 (34)	0,67 [0,372; 1,226] 0,1970	0,56 [0,234; 1,354] 0,1995	-0,11 [-0,278; 0,063] 0,2165

<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: [9]

Es traten bei 93 % der Patienten unter Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat milde UE auf. Im Vergleichsarm traten milde UE bei 97 % der Patienten auf (Tabelle 4-80).

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden statistisch signifikant weniger milde UE unter Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat beobachtet als im Vergleichsarm (RR: 0,31; 95 %-KI [0,133; 0,730];  $p = 0,0073$ ). Außerdem wurde für einen PT ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet: Nasopharyngitis trat unter Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat häufiger auf als im Vergleichsarm (RR: 3,50; 95 %-KI [1,020; 12,042];  $p = 0,0465$ ).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für moderate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Patienten mit mindestens einem moderaten UE, n (%)</b>	44 (52)	20 (53)	0,98 [0,679; 1,423] 0,9269	0,96 [0,442; 2,101] 0,9265	-0,01 [-0,199; 0,181] 0,9265
<b>Patienten mit moderaten UE nach SOC und PT <math>\geq 10</math> %</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>	17 (20)	10 (26)	0,77 [0,392; 1,527] 0,4601	0,71 [0,285; 1,774] 0,4647	-0,06 [-0,222; 0,104] 0,4781
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	10 (12)	5 (13)	0,84 [0,313; 2,279] 0,7392	0,83 [0,263; 2,592] 0,7419	-0,02 [-0,151; 0,108] 0,7484
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>	9 (11)	4 (11)	0,98 [0,307; 3,141] 0,9747	0,98 [0,275; 3,483] 0,9743	-0,00 [-0,119; 0,115] 0,9744
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen (SOC)</b>	12 (14)	3 (8)	1,75 [0,540; 5,649] 0,3514	1,85 [0,505; 6,745] 0,3542	0,06 [-0,056; 0,180] 0,3020
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>	13 (15)	5 (13)	1,17 [0,456; 2,982] 0,7478	1,21 [0,380; 3,857] 0,7465	0,02 [-0,107; 0,150] 0,7399

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglucosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa-glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
<b>N</b>	<b>85</b>	<b>38</b>	<b>RR</b>	<b>OR</b>	<b>ARR</b>
Sturz (PT)	9 (11)	3 (8)	1,43 [0,399; 5,119] 0,5837	1,49 [0,363; 6,105] 0,5797	0,03 [-0,074; 0,139] 0,5531

<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: [9]

Es traten bei 52 % der Patienten unter Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat moderate UE auf. Im Vergleichsarm traten moderate UE bei 53 % der Patienten auf (Tabelle 4-81).

Auf Ebene der SOC bzw. PT lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Häufigkeit von moderaten UE vor.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROPEL-Studie	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa-glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Schwere UE</b>					
<b>Patienten mit mindestens einem schweren UE, n (%)</b>	8 (9)	2 (5)	1,83 [0,420; 7,987] 0,4207	1,92 [0,394; 9,391] 0,4192	0,04 [-0,052; 0,140] 0,3648
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Es traten bei 9 % der Patienten unter Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat schwere UE auf. Im Vergleichsarm traten schwere UE bei 5 % der Patienten auf (Tabelle 4-82).

Schwere UE nach SOC und PT, die bei über 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROPEL-Studie	Behandlungsarm		Cipaglusosidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa-glucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	8 (9)	1 (3)	3,58 [0,499; 25,613] 0,2048	3,77 [0,488; 29,093] 0,2033	0,07 [-0,012; 0,155] 0,0945

<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: [9]

Es trat bei 9 % der Patienten unter Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat ein SUE auf. Im Vergleichsarm trat ein SUE bei 3 % der Patienten auf (Tabelle 4-83).

SUE nach SOC und PT, die bei über 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, wurden nicht beobachtet.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für UE mit IAR Gesamtraten nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa­glucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Patienten mit mindestens einem UE mit IAR Gesamtraten, n (%)</b>	21 (25)	10 (26)	0,91 [0,480; 1,723] 0,7698	0,88 [0,367; 2,108] 0,7733	-0,02 [-0,194; 0,145] 0,7757
<b>Patienten mit mindestens einem milden UE mit IAR, n (%)</b>	19 (22)	9 (24)	0,92 [0,465; 1,829] 0,8172	0,90 [0,364; 2,224] 0,8198	-0,02 [-0,183; 0,145] 0,8216
<b>Patienten mit mindestens einem moderaten UE mit IAR, n (%)</b>	8 (9)	2 (5)	1,60 [0,371; 6,882] 0,5299	1,69 [0,332; 8,576] 0,5278	0,03 [-0,060; 0,127] 0,4865
<b>Patienten mit mindestens einem schweren UE mit IAR, n (%)</b>	3 (4)	0 (0)	1,11 [0,256; 4,844] 0,8859	1,12 [0,236; 5,336] 0,8856	0,03 [-0,005; 0,074] 0,0842
<b>Patienten mit mindestens einem SUE mit IAR, n (%)</b>	1 (1)	0 (0)	0,76 [0,159; 3,578] 0,7237	0,74 [0,138; 3,977] 0,7270	0,01 [-0,011; 0,037] 0,2981

<sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: [9]

Insgesamt traten bei 25 % der Patienten unter Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat UE mit IAR auf. Im Vergleichsarm traten UE mit IAR bei 26 % der Patienten auf (Tabelle 4-84). Die überwiegende Mehrzahl der Ereignisse war mild in der Ausprägung.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipaglusidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE Gesamtrate, n (%)</b>	2 (2)	1 (3)	0,86 [0,086; 8,632] 0,8984	0,86 [0,078; 9,466] 0,8999	-0,00 [-0,066; 0,058] 0,9026
<b>Therapieabbrüche nach SOC und PT</b>					
<b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b>	<b>1 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,76</b> [0,159; 3,578] <b>0,7237</b>	<b>0,74</b> [0,138; 3,977] <b>0,7270</b>	<b>0,01</b> [-0,011; 0,037] <b>0,2981</b>
Anaphylaktoide Reaktion (PT)	1 (1)	0 (0)	0,76 [0,159; 3,578] 0,7237	0,74 [0,138; 3,977] 0,7270	0,01 [-0,011; 0,037] 0,2981
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>0,38</b> [0,082; 1,732] <b>0,2101</b>	<b>0,36</b> [0,068; 1,874] <b>0,2227</b>	<b>-0,03</b> [-0,080; 0,025] <b>0,3003</b>
Apoplektischer Insult (PT)	0 (0)	1 (3)	0,38 [0,082; 1,732] 0,2101	0,36 [0,068; 1,874] 0,2227	-0,03 [-0,080; 0,025] 0,3003
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>	<b>1 (1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,72</b> [0,148; 3,520] <b>0,6866</b>	<b>0,71</b> [0,131; 3,827] <b>0,6880</b>	<b>0,01</b> [-0,011; 0,033] <b>0,3384</b>
Schüttelfrost (PT)	1 (1)	0 (0)	0,72 [0,148; 3,520] 0,6866	0,71 [0,131; 3,827] 0,6880	0,01 [-0,011; 0,033] 0,3384

PROPEL- Studie	Behandlungsarm		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Alglucosidase alfa/Placebo		
	Cipa- glucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>		
N	85	38	RR	OR	ARR
<p><sup>a</sup> RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ARR: Absolute Risikoreduktion; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Insgesamt 3 Patienten brachen die Therapie aufgrund eines UE ab. Im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm waren es 2 Patienten (2 %) und im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm brach 1 Patient (3 %) die Therapie wegen eines UE ab (Tabelle 4-85).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur ein RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-86: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Geschlecht	Region	6MWD (<; ≥ Median)	FVC (<; ≥ Median)
PROPEL				
ITT				
<b>Endpunkt</b>				
Todesfälle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6MWD	•	•	•	•
FVC	•	•	•	•
MMT	•	•	•	•
QMT	•	•	•	•
PROMIS	•	•	•	•
GSGC	•	•	•	•
TUG	•	•	•	•
R-PAct	•	•	•	•
EQ-5D-VAS	•	•	•	•
SGIC	•	•	•	•
Sicherheit	•	•	•	•
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Weitere Subgruppen waren a priori definiert (Abstammung, Altersgruppe, ERT-Status, 6MWD [Meter], Dauer der ERT, IAR in der Anamnese, siehe auch Abschnitt 4.2.5.5). Hierzu wurden aufgrund zu kleiner Gruppengrößen (unter 10 Patienten) keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen); SGIC: Subject's Global Impression of Change; TUG: Timed Up and Go; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p>				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-87 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-87: Ergebnis der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PROPEL-Studie

Endpunkt PROPEL ITT	Geschlecht	Region	6MWD (< ; ≥ Median)	FVC (< ; ≥ Median)	Link zur Analyse
<b>Endpunkt 6MWD</b>					
Veränderung der 6MWD	<b>0,0307</b>	0,0809	0,8184	<b>0,0074</b>	Tabelle 4-88
Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %	0,5096	0,6457	0,5694	<b>0,0065</b>	Tabelle 4-89
Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %	0,8595	0,5924	0,6532	0,2555	
Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %	0,4551	0,2509	0,9349	0,6198	
Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %	0,4709	0,6673	0,5829	<b>0,0038</b>	Tabelle 4-90
Keine Veränderung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %	0,7913	0,7287	0,4916	0,0785	
Verschlechterung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %	0,4337	0,2858	0,6264	0,2568	
<b>Endpunkt FVC</b>					
Veränderung der FVC	<b>0,0112</b>	0,8919	<b>0,0047</b>	0,1603	Tabelle 4-91
Verbesserung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %	0,1926	0,2841	0,3530	0,2174	
Keine Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %	0,7023	0,3439	0,7857	0,8640	
Verschlechterung der FVC (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen MID = 3 %	0,7766	0,7157	0,5065	0,4425	
<b>Endpunkt MMT</b>					
Veränderung der MMT-Werte über alle Muskeln in der Muskelgruppe der	0,2191	<b>0,0208</b>	0,7518	<b>0,0308</b>	Tabelle 4-92

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	6MWD (<; ≥ Median)	FVC (<; ≥ Median)	Link zur Analyse
PROPEL ITT					
unteren Extremitäten					
Veränderung der MMT-Werte über alle Muskeln in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten	0,8454	<b>0,0393</b>	0,8884	<b>0,0470</b>	Tabelle 4-93
Veränderung der MMT-Werte über alle Muskeln in der proximalen Muskelgruppe	0,2139	0,1003	0,4901	<b>0,0087</b>	Tabelle 4-94
Veränderung des MMT-Gesamt-Scores	0,2808	<b>0,0262</b>	0,6229	<b>0,0363</b>	Tabelle 4-95
Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 15 %	0,4399	0,2523	0,6428	0,7654	
Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 15 %	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	
Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten MID = 15 %	0,5004	<b>0,0360*</b>	0,8891	0,2327	
Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten MID = 15 %	0,8363	0,3697	0,1859	1,0000	
Verbesserung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der proximalen Muskelgruppe MID = 15 %	0,6857	0,8827	0,7055	0,5686	
Verschlechterung um 6 Punkte im MMT gegenüber Baseline in der proximalen	0,4155	0,5893	0,2043	0,2355	

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>6MWD (&lt; ; ≥ Median)</b>	<b>FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>	<b>Link zur Analyse</b>
PROPEL ITT					
Muskelgruppe MID = 15 %					
Verbesserung um 12 Punkte im MMT gegenüber Baseline im Gesamt-Score MID = 15 %	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	
Verschlechterung um 12 Punkte im MMT gegenüber Baseline im Gesamt-Score MID = 15 %	0,1229	1,0000	0,0945	1,0000	
Verbesserung im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 7 %	0,5752	0,8133	0,1463	0,5800	
Keine Veränderung im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 7 %	0,8732	0,8145	0,1285	0,4141	
Verschlechterung im MMT gegenüber Baseline in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten MID = 7 %	0,3508	0,4961	0,1736	0,3945	
<b>Endpunkt QMT</b>					
Veränderung des QMT-Wertes – Obere Extremitäten (in kg)	0,2849	0,0807	<b>0,0433</b>	0,1627	Tabelle 4-96
Veränderung des QMT-Wertes – Untere Extremitäten (in kg)	0,1964	0,1761	0,6489	0,6491	
Veränderung des QMT – Gesamtwertes (in kg)	0,1939	0,0863	0,3919	0,3131	
Veränderung des QMT-Wertes – Proximale Muskelgruppe (in kg)	0,061	0,1191	0,2076	0,1820	
<b>Endpunkt PROMIS</b>					
Veränderung des PROMIS-Wertes Körperliche Funktion (20a)	<b>0,0039</b>	<b>0,0007</b>	0,7673	<b>0,0069</b>	Tabelle 4-97
Veränderung des	0,0567	0,0513	0,9032	<b>0,0112</b>	Tabelle

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

Endpunkt PROPEL ITT	Geschlecht	Region	6MWD (< ; ≥ Median)	FVC (< ; ≥ Median)	Link zur Analyse
PROMIS-Wertes Fatigue (8a)					4-98
Veränderung des PROMIS-Wertes Dyspnoe (10a)	<b>0,0029</b>	0,2545	<b>0,0481</b>	0,4053	Tabelle 4-99
Veränderung des PROMIS-Wertes Obere Extremitäten (7a)	0,1951	0,6301	0,3001	0,5134	
Verbesserung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %	<b>0,0363</b>	0,7169	0,2078	0,8483	Tabelle 4-100
Verschlechterung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %	0,1675	0,2026	0,8205	<b>0,0254*</b>	
Verbesserung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %	0,6885	0,7198	0,5904	0,3661	
Verschlechterung um 4,8 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Fatigue MID = 15 %	0,3424	0,6163	0,7156	0,3916	
Verbesserung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %	0,2716	0,7283	0,1942	0,9638	
Verschlechterung um 4,5 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Dyspnoe MID = 15 %	0,0727	0,0577	0,8936	0,3242	
Verbesserung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere Extremitäten MID = 15 %	0,5290	0,8877	0,4754	0,8698	
Verschlechterung um 4,2 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Obere	0,3997	0,3842	0,7098	0,5506	

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	6MWD (< ; ≥ Median)	FVC (< ; ≥ Median)	Link zur Analyse
PROPEL ITT					
Extremitäten MID = 15 %					
<b>Endpunkt GSGC</b>					
Veränderung des GSGC-Gesamtwertes	0,0572	0,3448	<b>0,0189</b>	0,0815	Tabelle 4-101
Veränderung des GSGC-Wertes - Gang	<b>0,0003</b>	0,5818	0,5938	0,7276	Tabelle 4-102
Veränderung des GSGC-Wertes - Treppen	0,8280	<b>0,0358</b>	0,1589	0,3941	Tabelle 4-103
Veränderung des GSGC-Wertes - Gowers Manöver	<b>0,0103</b>	<b>0,0024</b>	<b>0,0394</b>	0,1032	Tabelle 4-104
Veränderung des GSGC-Wertes - Stuhl	<b>0,0016</b>	<b>0,0052</b>	<b>0,0130</b>	<b>0,0185</b>	Tabelle 4-105
Veränderung des GSGC - Zeit, um 10 Meter zu gehen (in Sek)	0,6786	0,6019	0,6480	0,4617	
Veränderung des GSGC - Zeit, um 4 Treppenstufen zu steigen (in Sek):	0,2976	0,0700	0,1251	0,0962	
Veränderung des GSGC - Zeit, um das Gowers Manöver zu absolvieren (in Sek)	0,2412	0,8684	0,6176	0,2394	
Veränderung des GSGC - Zeit, um sich von einem Stuhl zu erheben (in Sek)	0,6869	0,3136	0,2584	0,2248	
Verbesserung um 3,45 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	0,1240	0,2155	0,6159	0,2195	
Verschlechterung um 3,45 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	0,6487	0,4687	0,4717	0,1149	
Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 %	0,2462	0,1166	0,6308	0,6650	
Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 %	<b>0,0392</b>	0,8761	0,4469	0,1441	Tabelle 4-106

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>6MWD (&lt; ; ≥ Median)</b>	<b>FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>	<b>Link zur Analyse</b>
<b>Endpunkt PROPEL ITT</b>					
Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Treppen-Wert MID = 15 %	0,2431	0,3453	0,3419	0,2460	
Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Treppen-Wert MID = 15 %:	0,4551	0,8247	0,2138	0,1453	
Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 %	0,8110	<b>0,0189</b>	0,9570	0,3737	Tabelle 4-107
Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 %	0,9892	0,7512	0,8576	0,6931	
Verbesserung um 0,75 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Stuhl-Wert MID = 15 %	0,1233	0,2332	0,7997	0,7192	
Verschlechterung um 0,75 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Stuhl-Wert MID = 15 %	0,0847	0,0772	0,1753	0,1919	
<b>Endpunkt TUG</b>					
Veränderung des TUG - Zeit, um den Timed-Up-and-Go-Test abzuschließen (in Sek)	0,4488	0,3246	0,6125	0,7024	
<b>Endpunkt R-PAct</b>					
Veränderung des R-PAct-Gesamtwertes	0,8903	0,5316	<b>0,0180</b>	0,6983	Tabelle 4-108
Verbesserung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	0,6374	0,3080	0,0979	0,2850	
Verschlechterung um 5,4 Punkte im R-PAct gegenüber Baseline im Gesamtwert MID = 15 %	0,7940	0,3617	0,7376	0,0555	

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	6MWD (< ; ≥ Median)	FVC (< ; ≥ Median)	Link zur Analyse
PROPEL ITT					
<b>Endpunkt EQ-5D-VAS</b>					
Veränderung des EQ-5D- VAS-Wertes	0,3147	0,5583	0,7793	0,1049	
Verbesserung um 15 Punkte im EQ-5D- VAS gegenüber Baseline MID = 15 %	0,9913	0,6057	0,8591	0,3265	
Verschlechterung um 15 Punkte im EQ-5D- VAS gegenüber Baseline MID = 15 %	0,6928	0,6872	0,7597	0,7084	
<b>Endpunkt SGIC</b>					
Verbesserung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden	0,6178	0,9315	0,7849	0,4277	
Verschlechterung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden	0,3094	0,0850	0,1960	0,0634	
Keine Veränderung im SGIC - Allgemeines körperliches Wohlbefinden	0,1643	0,1995	0,3494	0,5372	
Verbesserung im SGIC - Atemanstrengung	0,8482	0,1592	0,9474	0,8635	
Verschlechterung im SGIC - Atemanstrengung	0,1571	<b>0,0082*</b>	<b>0,0002*</b>	<b>0,0266*</b>	
Keine Veränderung im SGIC - Atemanstrengung	0,2755	<b>0,0423</b>	0,1691	0,3099	Tabelle 4-109
Verbesserung im SGIC - Muskelkraft	0,3190	0,8332	0,6476	<b>0,0278</b>	Tabelle 4-110
Verschlechterung im SGIC - Muskelkraft	0,5201	0,9404	0,4677	0,6696	
Keine Veränderung im SGIC - Muskelkraft	0,0952	0,5859	0,4802	<b>0,0426</b>	Tabelle 4-111
Verbesserung im SGIC - Muskelfunktion	0,6535	0,6402	0,9910	0,0685	
Verschlechterung im SGIC - Muskelfunktion	0,4623	0,2320	0,2610	0,3835	
Keine Veränderung im SGIC - Muskelfunktion	0,4701	0,3673	0,2702	0,1190	
Verbesserung im SGIC - Fähigkeit, sich zu	0,5877	0,2876	0,8947	0,2172	

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	6MWD (< ; ≥ Median)	FVC (< ; ≥ Median)	Link zur Analyse
PROPEL ITT					
bewegen					
Verschlechterung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen	0,9639	<b>0,0105*</b>	0,7831	0,3755	
Keine Veränderung im SGIC - Fähigkeit, sich zu bewegen	0,8384	<b>0,0287*</b>	0,3368	0,4688	
Verbesserung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens	0,2796	0,7036	0,8110	0,2784	
Verschlechterung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens	0,1301	0,7413	0,2574	0,0779	
Keine Veränderung im SGIC - Aktivitäten des täglichen Lebens	0,7452	0,6500	0,2387	0,8520	
Verbesserung im SGIC - Energielevel	0,3508	0,1691	0,7976	0,7559	
Verschlechterung im SGIC - Energielevel	0,9708	0,7782	0,1352	0,8331	
Keine Veränderung im SGIC - Energielevel	0,5086	0,1243	0,4138	0,7979	
Verbesserung im SGIC - Muskelschmerzen	0,2093	0,6772	0,4527	0,3081	
Verschlechterung im SGIC - Muskelschmerzen	0,4494	0,3150	0,2376	0,1419	
Keine Veränderung im SGIC - Muskelschmerzen	<b>0,0394</b>	0,3413	0,5584	0,7006	Tabelle 4-112
<b>Endpunkt Sicherheit</b>					
Gesamtrate UE	0,9284	0,9997	0,7921	0,9001	
Gesamtrate schwere UE*	0,1125	0,4169	0,4947	0,9055	
Gesamtrate SUE*	0,3312	0,6259	0,2628	0,3852	
Gesamtrate UE mit IAR	0,5263	0,5002	0,7318	0,6949	
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE*	0,3724	0,5577	0,0516	0,3358	
<b>Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere) ≥ 10 %</b>					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,9168	0,3564	0,3271	0,8093	
Nasopharyngitis (PT)	0,6411	0,3601	0,7859	<b>0,0199</b>	Tabelle 4-113

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	6MWD (< ; ≥ Median)	FVC (< ; ≥ Median)	Link zur Analyse
PROPEL ITT					
Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,2141	0,4663	0,3324	0,1417	
Muskuläre Schwäche	0,0833	0,2439	0,4523	0,7539	
<b>Milde UE nach SOC und PT ≥ 10 %</b>					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,9286	0,5561	0,4457	0,5916	
Nasopharyngitis (PT)	0,6411	0,3601	0,7859	<b>0,0199</b>	Tabelle 4-114
*Bei unter 10 Ereignissen in einer Subgruppe wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); MID: Minimal Important Difference; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); PROMIS: Patient- Reported Outcomes Measurement Information System; PT: Preferred Term; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe- spezifischer Aktivitätsfragebogen); SGIC: Subject's Global Impression of Change; TUG: Timed Up and Go; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)					

Nachfolgend werden ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm statistisch signifikant war, dargestellt. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant war, befinden sich im Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.1 6MWD

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Veränderung der 6MWD

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipagluco- sidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Geschlecht</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	36/36 (100)	20/20 (100)	-
MW (SD)	398,37 (108,571)	362,15 (99,524)	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	49/49 (100)	18/18 (100)	-
MW (SD)	328,22 (105,680)	336,80 (140,697)	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	33/36 (92)	19/20 (95)	Hedges` g -0,14
MW (SD)	20,11 (47,769)	29,06 (86,302)	[-0,702; 0,428]
LS MW (SE)	22,98 (11,378)	28,56 (15,153)	LS MD -5,58
95 %-KI	0,113; 45,845	-1,894; 59,009	[-43,857; 32,700] 0,7709
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	48/49 (98)	18/18 (100)	Hedges` g 0,38
MW (SD)	20,88 (38,559)	5,09 (45,695)	[-0,161; 0,930]
LS MW (SE)	20,42 (4,741)	6,67 (7,899)	LS MD 13,75
95 %-KI	10,939; 29,906	-9,129; 22,473	[-4,939; 32,441] 0,1463
<b>Baseline FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	330,30 (111,770)	309,75 (97,042)	-
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	21/21 (100)	-
MW (SD)	384,91 (106,368)	382,84 (128,440)	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	41/42 (98)	17/17 (100)	Hedges` g 0,58
MW (SD)	14,03 (40,043)	-6,90 (18,735)	[0,009; 1,161]
LS MW (SE)	14,26 (5,169)	-6,92 (8,139)	LS MD 21,18
95 %-KI	3,883; 24,639	-23,263; 9,417	[1,708; 40,661] 0,0336
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	40/43 (93)	20/21 (95)	Hedges` g

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
MW (SD)	27,27 (43,919)	38,05 (89,055)	-0,17 [-0,708; 0,367]
LS MW (SE)	29,26 (10,394)	35,64 (14,776)	LS MD
95 %-KI	8,442; 50,086	6,043; 65,242	-6,38 [-42,715; 29,959] 0,7264

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einem MMRM Model, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

Quelle: [9]

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 7 %

PROPEL ITT		Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>Baseline FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>			
< Median	N	42	17
	Ereignisse, n (%)	14 (33)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	2,86 [0,839; 9,737] p = 0,0932	
≥ Median	N	43	21
	Ereignisse, n (%)	19 (44)	9 (43)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	1,10 [0,609; 1,985] p = 0,7529	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline MID = 6 %

PROPEL ITT		Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>Baseline FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>			
< Median	N	42	17
	Ereignisse, n (%)	17 (40)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	3,58 [1,090; 11,756] p = 0,0355	
≥ Median	N	43	21
	Ereignisse, n (%)	20 (47)	9 (43)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	1,14 [0,628; 2,057] p = 0,6717	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: [9]</p>			

## 4.3.1.3.2.2 FVC

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Veränderung in der Lungenfunktion - Forcierte Vitalkapazität (FVC)

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Geschlecht</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	35/36 (97)	20/20 (100)	-
MW (SD)	68,53 (19,011)	67,88 (21,091)	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	49/49 (100)	18/18 (100)	-
MW (SD)	72,33 (20,206)	72,44 (21,880)	
<b>Änderung zu Woche 52 (% des Vorhersagewerts)</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	35/36 (97)	20/20 (100)	Hedges` g 0,25 [-0,301; 0,803]
MW (SD)	-1,47 (6,164)	-3,02 (5,990)	
LS MW (SE)	-1,97 (0,978)	-2,15 (1,312)	LS MD 0,17 [-3,193; 3,540] 0,9178
95 %-KI	-3,939; -0,007	-4,784; 0,491	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	49/49 (100)	18/18 (100)	Hedges` g 0,64 [0,090; 1,194]
MW (SD)	-0,55 (6,314)	-4,33 (4,137)	
LS MW (SE)	-0,52 (0,849)	-4,43 (1,433)	LS MD 3,92 [0,521; 7,310] 0,0245
95 %-KI	-2,213; 1,183	-7,297; -1,565	
<b>Baseline 6MWD (&lt; ; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	67,76 (20,109)	66,29 (21,341)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	19/19 (100)	-

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
MW (SD)	73,73 (19,035)	73,79 (21,155)	
<b>Änderung zu Woche 52 (% des Vorhersagewerts)</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	19/19 (100)	Hedges` g 0,75 [0,189; 1,308]
MW (SD)	-0,02 (6,452)	-4,87 (6,245)	
LS MW (SE)	-0,14 (1,005)	-4,62 (1,530)	LS MD 4,49 [0,719; 8,252] 0,0205
95 %-KI	-2,152; 1,881	-7,690; -1,553	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	19/19 (100)	Hedges` g 0,11 [-0,436; 0,649]
MW (SD)	-1,85 (5,939)	-2,42 (3,576)	
LS MW (SE)	-1,97 (0,792)	-2,15 (1,187)	LS MD 0,19 [-2,699; 3,078] 0,8960
95 %-KI	-3,554; -0,378	-4,536; 0,226	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p> <p>Quelle: [9]</p>			

## 4.3.1.3.2.3 MMT

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Werte über alle Muskeln in der Muskelgruppe der unteren Extremitäten

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Region</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	15/16 (94)	10/11 (91)	-
MW (SD)	28,22 (6,244)	27,90 (7,400)	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	11/12 (92)	-
MW (SD)	27,85 (5,902)	29,64 (6,485)	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	22/26 (85)	14/15 (93)	-
MW (SD)	28,75 (5,447)	26,57 (5,331)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	15/16 (94)	10/11 (91)	Hedges` g -0,45 [-1,262; 0,361]
MW (SD)	-0,49 (3,835)	1,20 (3,259)	
LS MW (SE)	-0,66 (0,924)	1,45 (1,157)	LS MD -2,11 [-5,395; 1,177] 0,1934
95 %-KI	-2,604; 1,293	-0,987; 3,894	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	11/12 (92)	Hedges` g 0,29 [-0,370; 0,959]
MW (SD)	2,17 (3,826)	1,09 (2,587)	
LS MW (SE)	2,15 (0,549)	1,16 (1,096)	LS MD 0,99 [-1,488; 3,471] 0,4250
95 %-KI	1,049; 3,259	-1,043; 3,368	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	22/26 (85)	14/15 (93)	Hedges` g 0,47 [-0,210; 1,150]
MW (SD)	1,75 (3,312)	0,36 (2,061)	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
LS MW (SE)	1,99 (0,659)	-0,02 (0,842)	LS MD 2,01
95 %-KI	0,639; 3,338	-1,743; 1,708	[-0,275; 4,288] 0,0824
<b>Baseline FVC (&lt;=; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	39/42 (93)	15/17 (88)	-
MW (SD)	27,57 (5,555)	25,93 (5,725)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	41/43 (95)	20/21 (95)	-
MW (SD)	28,74 (6,006)	29,40 (6,402)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	39/42 (93)	15/17 (88)	Hedges` g 0,08 [-0,514; 0,677]
MW (SD)	1,07 (3,743)	0,80 (1,699)	
LS MW (SE)	1,19 (0,528)	0,51 (0,863)	LS MD 0,68
95 %-KI	0,123; 2,250	-1,228; 2,245	[-1,381; 2,736] 0,5110
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	41/43 (95)	20/21 (95)	Hedges` g 0,32 [-0,217; 0,858]
MW (SD)	2,02 (3,810)	0,85 (3,100)	
LS MW (SE)	2,13 (0,572)	0,63 (0,837)	LS MD 1,50
95 %-KI	0,979; 3,274	-1,054; 2,305	[-0,589; 3,591] 0,1555

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Wert über alle Muskeln in der Muskelgruppe der oberen Extremitäten

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Region</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	16/16 (100)	11/11 (100)	-
MW (SD)	35,62 (3,403)	33,82 (7,012)	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	12/12 (100)	-
MW (SD)	33,65 (3,514)	35,75 (2,832)	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	24/26 (92)	15/15 (100)	-
MW (SD)	34,54 (3,683)	34,67 (4,304)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	16/16 (100)	11/11 (100)	Hedges` g -0,30 [-1,069; 0,476]
MW (SD)	0,69 (2,272)	1,82 (5,135)	
LS MW (SE)	1,10 (0,728)	1,22 (0,901)	
LS MD			

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
95 %-KI	-0,425; 2,624	-0,667; 3,106	-0,12 [-2,703; 2,463] 0,9236
<b>Europa</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	12/12 (100)	Hedges` g 0,46 [-0,187; 1,105]
MW (SD)	2,03 (3,873)	0,33 (2,535)	
LS MW (SE)	1,86 (0,513)	0,91 (0,993)	LS MD 0,95 [-1,325; 3,234] 0,4040
95 %-KI	0,833; 2,897	-1,088; 2,909	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	24/26 (92)	15/15 (100)	Hedges` g 0,33 [-0,318; 0,982]
MW (SD)	1,12 (3,055)	0,13 (2,696)	
LS MW (SE)	1,31 (0,539)	-0,17 (0,692)	LS MD 1,48 [-0,359; 3,329] 0,1107
95 %-KI	0,215; 2,415	-1,582; 1,242	
<b>Baseline FVC (&lt;; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	40/42 (95)	17/17 (100)	-
MW (SD)	34,10 (3,185)	34,00 (3,841)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	21/21 (100)	-
MW (SD)	34,46 (3,945)	35,38 (5,509)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	40/42 (95)	17/17 (100)	Hedges` g 0,20 [-0,367; 0,771]
MW (SD)	1,35 (2,896)	0,76 (2,751)	
LS MW (SE)	1,44 (0,424)	0,55 (0,658)	LS MD 0,88 [-0,707; 2,477] 0,2694
95 %-KI	0,587; 2,292	-0,768; 1,877	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	21/21 (100)	Hedges` g 0,26
MW (SD)	1,65 (3,839)	0,62 (4,092)	[-0,263; 0,784]
LS MW (SE)	1,56 (0,483)	0,82 (0,705)	LS MD 0,74
95 %-KI	0,589; 2,524	-0,595; 2,231	[-1,018; 2,495] 0,4034

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

Quelle: [9]

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Wert über alle Muskeln in der proximalen Muskelgruppe

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Baseline FVC (&lt;; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	39/42 (93)	17/17 (100)	-
MW (SD)	26,85 (4,889)	25,47 (5,456)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	20/21 (95)	-
MW (SD)	28,89 (4,938)	29,50 (5,605)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	39/42 (93)	17/17 (100)	Hedges` g 0,08 [-0,487; 0,653]
MW (SD)	1,38 (3,335)	1,12 (2,547)	
LS MW (SE)	1,45 (0,517)	0,95 (0,796)	LS MD 0,50 [-1,440; 2,441] 0,6065
95 %-KI	0,412; 2,492	-0,649; 2,552	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	20/21 (95)	Hedges` g 0,37 [-0,171; 0,903]
MW (SD)	2,06 (4,301)	0,60 (3,033)	
LS MW (SE)	2,13 (0,593)	0,46 (0,878)	LS MD 1,67 [-0,511; 3,847] 0,1307
95 %-KI	0,940; 3,317	-1,300; 2,221	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MMT-Gesamt-Score

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Region (Asien-Pazifik; Europa; Nord/Südamerika)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	15/16 (94)	10/11 (91)	-
MW (SD)	64,02 (8,392)	61,70 (11,729)	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	11/12 (92)	-
MW (SD)	61,50 (8,272)	65,36 (9,003)	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	22/26 (85)	14/15 (93)	-
MW (SD)	63,70 (8,134)	61,29 (8,965)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	15/16 (94)	10/11 (91)	Hedges` g -0,47 [-1,282; 0,343]
MW (SD)	0,31 (4,873)	2,60 (4,452)	
LS MW (SE)	0,31 (1,159)	2,61 (1,455)	LS MD -2,30 [-6,453; 1,847] 0,2578
95 %-KI	-2,139; 2,752	-0,460; 5,680	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	11/12 (92)	Hedges` g 0,43 [-0,238; 1,097]
MW (SD)	4,20 (6,952)	1,36 (4,130)	
LS MW (SE)	4,11 (0,964)	1,72 (1,933)	LS MD 2,39 [-1,996; 6,769] 0,2788
95 %-KI	2,166; 6,047	-2,172; 5,612	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	22/26 (85)	14/15 (93)	Hedges` g 0,43 [-0,252; 1,105]
MW (SD)	2,75 (5,537)	0,50 (4,485)	
LS MW (SE)	3,32 (1,082)	-0,39 (1,382)	LS MD

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
95 %-KI	1,100; 5,534	-3,222; 2,440	3,71 [-0,025; 7,441] 0,0514
<b>Baseline FVC (&lt;; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	39/42 (93)	15/17 (88)	-
MW (SD)	61,72 (7,670)	59,93 (8,787)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	41/43 (95)	20/21 (95)	-
MW (SD)	63,40 (8,756)	64,75 (10,078)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	39/42 (93)	15/17 (88)	Hedges` g 0,24 [-0,360; 0,835]
MW (SD)	2,48 (5,512)	1,27 (3,535)	
LS MW (SE)	2,65 (0,815)	0,84 (1,327)	LS MD 1,80 [-1,355; 4,964] 0,2562
95 %-KI	1,007; 4,289	-1,827; 3,513	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	41/43 (95)	20/21 (95)	Hedges` g 0,33 [-0,205; 0,871]
MW (SD)	3,63 (7,064)	1,45 (4,925)	
LS MW (SE)	3,70 (0,956)	1,30 (1,400)	LS MD 2,40 [-1,096; 5,895] 0,1743
95 %-KI	1,784; 5,619	-1,506; 4,109	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p> <p>Quelle: [9]</p>			

## 4.3.1.3.2.4 QMT

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für QMT-Wert - Obere Extremitäten (in kg)

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Baseline 6MWD (&lt; ; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	40/42 (95)	19/19 (100)	-
MW (SD)	60,43 (37,482)	57,43 (25,782)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	75,00 (24,689)	75,47 (28,243)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	40/42 (95)	19/19 (100)	Hedges` g -0,15 [-0,697; 0,397]
MW (SD)	-2,75 (34,263)	1,72 (13,774)	
LS MW (SE)	-1,97 (2,913)	0,06 (4,334)	LS MD -2,03 [-12,824; 8,768] 0,7076
95 %-KI	-7,815; 3,883	-8,638; 8,762	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	19/19 (100)	Hedges` g 0,12 [-0,417; 0,664]
MW (SD)	4,52 (17,973)	2,36 (15,410)	
LS MW (SE)	4,62 (2,552)	2,13 (3,878)	LS MD 2,49 [-6,918; 11,902] 0,5976
95 %-KI	-0,493; 9,740	-5,643; 9,907	

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest)

Quelle: [9]

**4.3.1.3.2.5 PROMIS**

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PROMIS-Wert Körperliche Funktion (20a)

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Geschlecht</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	36/36 (100)	20/20 (100)	-
MW (SD)	70,65 (12,841)	64,85 (12,145)	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	48/49 (98)	18/18 (100)	-
MW (SD)	64,02 (11,112)	71,94 (13,215)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	36/36 (100)	20/20 (100)	Hedges` g -0,07 [-0,620; 0,474]
MW (SD)	0,77 (6,236)	1,45 (12,767)	
LS MW (SE)	1,18 (1,490)	0,73 (2,051)	LS MD 0,45 [-4,849; 5,743] 0,8659
95 %-KI	-1,819; 4,170	-3,392; 4,849	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	48/49 (98)	18/18 (100)	Hedges` g 0,33 [-0,215; 0,874]
MW (SD)	2,81 (8,276)	-0,06 (9,446)	
LS MW (SE)	2,54 (1,282)	0,66 (2,199)	LS MD 1,88 [-3,423; 7,186] 0,4806
95 %-KI	-0,021; 5,108	-3,739; 5,062	
<b>Region</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	16/16 (100)	11/11 (100)	-
MW (SD)	67,31 (6,925)	67,45 (6,154)	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	12/12 (100)	-

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
MW (SD)	65,84 (12,404)	68,67 (18,386)	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	26/26 (100)	15/15 (100)	-
MW (SD)	68,23 (14,635)	68,40 (12,368)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	16/16 (100)	11/11 (100)	Hedges` g 0,36 [-0,417; 1,132]
MW (SD)	5,25 (9,103)	0,73 (15,869)	
LS MW (SE)	6,04 (2,658)	-0,42 (3,280)	LS MD 6,46 [-2,891; 15,806] 0,1646
95 %-KI	0,475; 11,602	-7,285; 6,447	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	12/12 (100)	Hedges` g 0,41 [-0,236; 1,057]
MW (SD)	1,35 (8,059)	-2,08 (8,959)	
LS MW (SE)	1,44 (1,261)	-2,37 (2,374)	LS MD 3,81 [-1,625; 9,237] 0,1651
95 %-KI	-1,102; 3,975	-7,148; 2,409	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	26/26 (100)	15/15 (100)	Hedges` g -0,33 [-0,970; 0,310]
MW (SD)	0,85 (4,645)	3,00 (8,710)	
LS MW (SE)	1,14 (1,254)	2,50 (1,681)	LS MD -1,36 [-5,759; 3,035] 0,5330
95 %-KI	-1,415; 3,687	-0,922; 5,918	
<b>Baseline FVC (&lt;=; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	63,12 (11,996)	64,71 (8,244)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	21/21 (100)	-

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
MW (SD)	70,60 (11,477)	71,05 (15,464)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	17/17 (100)	Hedges` g
MW (SD)	2,38 (6,622)	-2,82 (11,221)	0,63 [0,052; 1,203]
LS MW (SE)	2,23 (1,259)	-2,45 (2,004)	LS MD
95 %-KI	-0,298; 4,757	-6,474; 1,574	4,68 [-0,130; 9,491] 0,0563
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	21/21 (100)	Hedges` g
MW (SD)	1,50 (8,339)	3,62 (10,562)	-0,23 [-0,755; 0,296]
LS MW (SE)	1,65 (1,334)	3,32 (1,918)	LS MD
95 %-KI	-1,028; 4,318	-0,519; 7,168	-1,68 [-6,464; 3,105] 0,4848
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PROMIS-Wert Fatigue (8a)

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Baseline FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	22,12 (8,143)	21,65 (5,159)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	21/21 (100)	-
MW (SD)	22,39 (8,553)	20,80 (6,786)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	17/17 (100)	Hedges` g -0,32 [-0,887; 0,247]
MW (SD)	-2,98 (6,202)	-0,88 (7,070)	
LS MW (SE)	-2,92 (0,813)	-1,03 (1,293)	LS MD -1,88 [-4,982; 1,217] 0,2284
95 %-KI	-4,548; -1,283	-3,628; 1,563	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	21/21 (100)	Hedges` g 0,26 [-0,259; 0,789]
MW (SD)	-1,08 (5,200)	-2,57 (6,246)	
LS MW (SE)	-0,81 (0,805)	-3,11 (1,178)	LS MD 2,29 [-0,645; 5,230] 0,1236
95 %-KI	-2,427; 0,800	-5,466; -0,746	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PROMIS-Wert Dyspnoe (10a)

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Geschlecht</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	36/36 (100)	20/20 (100)	-
MW (SD)	8,56 (5,152)	7,44 (4,814)	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	49/49 (100)	18/18 (100)	-
MW (SD)	7,76 (4,297)	8,07 (4,832)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	33/36 (92)	19/20 (95)	Hedges` g -0,17 [-0,737; 0,394]
MW (SD)	-1,34 (4,089)	-0,59 (4,565)	
LS MW (SE)	-1,24 (0,737)	-0,77 (0,989)	LS MD -0,48 [-3,036; 2,084] 0,7098
95 %-KI	-2,725; 0,243	-2,757; 1,226	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	49/49 (100)	18/18 (100)	Hedges` g 0,84 [0,281; 1,401]
MW (SD)	0,16 (3,780)	-2,97 (3,398)	
LS MW (SE)	0,14 (0,534)	-2,90 (0,901)	LS MD 3,03 [0,900; 5,168] 0,0061
95 %-KI	-0,932; 1,204	-4,700; -1,096	
<b>Baseline 6MWD (&lt; ; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	42/42 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	8,48 (3,719)	9,44 (4,082)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	19/19 (100)	-
MW (SD)	7,7 (5,455)	6,04 (4,893)	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	40/42 (95)	18/19 (95)	Hedges` g 0,75
MW (SD)	0,25 (3,897)	-2,88 (4,602)	[0,175; 1,323]
LS MW (SE)	0,17 (0,684)	-2,70 (1,051)	LS MD 2,87
95 %-KI	-1,202; 1,548	-4,812; -0,590	[0,273; 5,475] 0,0310
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	19/19 (100)	Hedges` g -0,11
MW (SD)	-1,10 (3,937)	-0,68 (3,489)	[-0,651; 0,434]
LS MW (SE)	-0,87 (0,540)	-1,21 (0,813)	LS MD 0,34
95 %-KI	-1,948; 0,218	-2,838; 0,422	[-1,641; 2,326] 0,7301
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung um 12 Punkte im PROMIS gegenüber Baseline im Gesamtwert Körperliche Funktion MID = 15 %

PROPEL ITT		Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	N	36	20
	Ereignisse, n (%)	5 (14)	5 (25)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,76 [0,258; 2,237] p = 0,6182	
<b>Weiblich</b>	N	49	18
	Ereignisse, n (%)	14 (29)	1 (6)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	4,24 [0,643; 27,990] p = 0,1335	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: [9]</p>			

## 4.3.1.3.2.6 GSGC

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Gesamtwert

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Baseline 6MWD (&lt; ; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	30/42 (71)	13/19 (68)	-
MW (SD)	17,10 (4,374)	16,46 (4,294)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	18/19 (95)	-
MW (SD)	12,25 (4,515)	12,17 (4,449)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	30/42 (71)	13/19 (68)	Hedges` g -0,08 [-0,727; 0,575]
MW (SD)	-0,30 (1,869)	-0,15 (1,819)	
LS MW (SE)	-0,33 (0,357)	-0,08 (0,564)	LS MD -0,25 [-1,654; 1,159] 0,7231
95 %-KI	-1,054; 0,397	-1,225; 1,063	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	18/19 (95)	Hedges` g -0,74 [-1,311; -0,173]
MW (SD)	-0,70 (2,941)	1,28 (1,674)	
LS MW (SE)	-0,71 (0,414)	1,31 (0,635)	LS MD -2,02 [-3,547; -0,491] 0,0106
95 %-KI	-1,545; 0,117	0,031; 2,580	
<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung. 6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gower, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse Quelle: [9]			

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Gang

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Geschlecht</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	34/36 (94)	19/20 (95)	-
MW (SD)	2,47 (0,861)	2,68 (1,003)	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	46/49 (94)	17/18 (94)	-
MW (SD)	2,89 (1,215)	2,65 (1,057)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	29/36 (81)	18/20 (90)	Hedges` g -0,08 [-0,673; 0,504]
MW (SD)	0,00 (0,707)	0,06 (0,539)	
LS MW (SE)	-0,02 (0,109)	0,08 (0,141)	LS MD -0,10 [-0,466; 0,273] 0,6008
95 %-KI	-0,237; 0,205	-0,203; 0,365	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	44/49 (90)	17/18 (94)	Hedges` g -0,39 [-0,951; 0,178]
MW (SD)	-0,14 (0,824)	0,18 (0,728)	
LS MW (SE)	-0,11 (0,115)	0,10 (0,189)	LS MD -0,21 [-0,660; 0,247] 0,3661
95 %-KI	-0,337; 0,124	-0,280; 0,479	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Treppen

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Region</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	13/16 (81)	9/11 (82)	-
MW (SD)	2,85 (1,676)	3,44 (1,878)	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	11/12 (92)	-
MW (SD)	3,69 (1,819)	3,45 (1,968)	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	24/26 (92)	15/15 (100)	
MW (SD)	3,96 (1,681)	3,47 (1,846)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	10/16 (62)	8/11 (73)	Hedges` g -0,29 [-1,227; 0,645]
MW (SD)	-0,30 (1,703)	0,12 (0,835)	
LS MW (SE)	-0,44 (0,496)	0,29 (0,579)	LS MD -0,73 [-2,720; 1,260] 0,4327
95 %-KI	-1,541; 0,670	-0,995; 1,584	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	37/43 (86)	9/12 (75)	Hedges` g -0,32 [-1,048; 0,415]
MW (SD)	-0,12 (0,792)	0,11 (0,333)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,125)	0,09 (0,258)	LS MD -0,21 [-0,800; 0,373] 0,4649
95 %-KI	-0,372; 0,132	-0,429; 0,616	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	20/26 (77)	13/15 (87)	Hedges` g -0,72 [-1,438; 0,007]
MW (SD)	-0,60 (1,429)	0,38 (1,193)	
LS MW (SE)	-0,56 (0,338)	0,32 (0,429)	LS MD

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
95 %-KI	-1,254; 0,136	-0,562; 1,204	-0,88 [-2,062; 0,302] 0,1379

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.

ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

Quelle: [9]

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Gowers Manöver

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Geschlecht</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	31/36 (86)	16/20 (80)	-
MW (SD)	4,02 (1,676)	4,25 (1,571)	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	41/49 (84)	15/18 (83)	-
MW (SD)	4,71(1,597)	4,80 (1,521)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	25/36 (69)	14/20 (70)	Hedges` g -0,17 [-0,821; 0,490]
MW (SD)	0,12 (1,013)	0,29 (0,914)	
LS MW (SE)	0,13 (0,177)	0,27 (0,238)	LS MD -0,14 [-0,757; 0,470] 0,6371
95 %-KI	-0,232; 0,488	-0,214; 0,757	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	38/49 (78)	13/18 (72)	Hedges` g -0,02 [-0,653; 0,607]
MW (SD)	0,05 (1,019)	0,08 (1,115)	
LS MW (SE)	0,09 (0,164)	-0,03 (0,290)	LS MD 0,11 [-0,575; 0,803] 0,7401
95 %-KI	-0,243; 0,419	-0,611; 0,559	
<b>Baseline 6MWD (&lt; ; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	30/42 (71)	13/19 (68)	
MW (SD)	5,23 (1,607)	5,46 (1,330)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	18/19 (95)	
MW (SD)	3,82 (1,439)	3,83 (1,339)	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	27/42 (64)	10/19 (53)	Hedges` g 0,58
MW (SD)	0,07 (0,743)	-0,40 (0,966)	[-0,163; 1,314]
LS MW (SE)	0,07 (0,152)	-0,39 (0,254)	LS MD 0,47
95 %-KI	-0,239; 0,383	-0,915; 0,125	[-0,148; 1,082] 0,1311
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	36/43 (84)	17/19 (89)	Hedges` g -0,40
MW (SD)	0,08 (1,180)	0,53 (0,874)	[-0,984; 0,180]
LS MW (SE)	0,13 (0,160)	0,43 (0,235)	LS MD -0,30
95 %-KI	-0,194; 0,452	-0,042; 0,906	[-0,883; 0,277] 0,2985
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für GSGC-Wert - Stuhl

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Geschlecht</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	34/36 (94)	17/20 (85)	-
MW (SD)	3,26 (1,797)	3,59 (1,460)	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	45/49 (92)	18/18 (100)	-
MW (SD)	4,27 (1,321)	4,22 (1,592)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Männlich</b>			
n/N (%)	29/36 (81)	16/20 (80)	Hedges` g -0,40 [-1,013; 0,220]
MW (SD)	-0,07 (1,412)	0,44 (0,892)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,203)	0,48 (0,278)	LS MD -0,58 [-1,291; 0,140] 0,1119
95 %-KI	-0,505; 0,318	-0,081; 1,045	
<b>Weiblich</b>			
n/N (%)	44/49 (90)	16/18 (89)	Hedges` g 0,18 [-0,392; 0,755]
MW (SD)	-0,25 (1,037)	-0,44 (0,964)	
LS MW (SE)	-0,26 (0,142)	-0,41 (0,242)	LS MD 0,15 [-0,422; 0,731] 0,5932
95 %-KI	-0,544; 0,027	-0,900; 0,073	
<b>Region</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	13/16 (81)	10/11 (91)	-
MW (SD)	3,92 (1,706)	4,10 (1,663)	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	42/43 (98)	10/12 (83)	-
MW (SD)	3,79 (1,601)	3,20 (1,751)	

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

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	24/26 (92)	15/15 (100)	-
MW (SD)	3,88 (1,650)	4,27 (1,223)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>			
n/N (%)	12/16 (75)	10/11 (91)	Hedges` g 0,10 [-0,743; 0,936]
MW (SD)	-0,25 (1,960)	-0,40 (0,516)	
LS MW (SE)	-0,46 (0,422)	-0,15 (0,469)	LS MD -0,30 [-1,759; 1,153] 0,6625
95 %-KI	-1,360; 0,448	-1,158; 0,852	
<b>Europa</b>			
n/N (%)	40/43 (93)	10/12 (83)	Hedges` g -0,13 [-0,828; 0,559]
MW (SD)	-0,03 (1,000)	0,10 (0,316)	
LS MW (SE)	-0,00 (0,140)	0,00 (0,284)	LS MD -0,00 [-0,643; 0,641] 0,9986
95 %-KI	-0,283; 0,283	-0,572; 0,573	
<b>Nord/Südamerika</b>			
n/N (%)	21/26 (81)	12/15 (80)	Hedges` g -0,55 [-1,270; 0,176]
MW (SD)	-0,43 (0,978)	0,25 (1,545)	
LS MW (SE)	-0,56 (0,255)	0,48 (0,347)	LS MD -1,04 [-1,969; -0,120] 0,0284
95 %-KI	-1,088; -0,035	-0,231; 1,197	
<b>Baseline 6MWD (&lt;; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	36/42 (86)	17/19 (89)	-
MW (SD)	4,56 (1,157)	4,53 (1,281)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	43/43 (100)	18/19 (95)	-
MW (SD)	3,23 (1,702)	3,33 (1,572)	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	34/42 (81)	14/19 (74)	Hedges` g 0,44 [-0,188; 1,070]
MW (SD)	0,00 (0,739)	-0,36 (0,929)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,118)	-0,32 (0,190)	LS MD 0,31 [-0,157; 0,775] 0,1872
95 %-KI	-0,252; 0,225	-0,707; 0,061	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	39/43 (91)	18/19 (95)	Hedges` g -0,45 [-1,011; 0,119]
MW (SD)	-0,33 (1,475)	0,28 (1,018)	
LS MW (SE)	-0,38 (0,202)	0,37 (0,299)	LS MD -0,75 [-1,484; -0,022] 0,0438
95 %-KI	-0,784; 0,028	-0,227; 0,976	
<b>Baseline FVC (&lt;; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	39/42 (93)	16/17 (94)	
MW (SD)	4,13 (1,542)	4,44 (1,209)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	40/43 (93)	19/21 (90)	
MW (SD)	3,55 (1,648)	3,47 (1,679)	-
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	36/42 (86)	14/17 (82)	Hedges` g -0,54 [-1,168; 0,087]
MW (SD)	-0,22 (1,072)	0,36 (1,008)	
LS MW (SE)	-0,26 (0,146)	0,45 (0,237)	LS MD -0,71 [-1,281; -0,145] 0,0152
95 %-KI	-0,553; 0,034	-0,025; 0,931	

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglusidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	37/43 (86)	18/21 (86)	Hedges` g 0,12
MW (SD)	-0,14 (1,316)	-0,28 (0,958)	[-0,448; 0,680]
LS MW (SE)	-0,19 (0,188)	-0,17 (0,275)	LS MD -0,02
95 %-KI	-0,566; 0,192	-0,723; 0,381	[-0,700; 0,668] 0,9628

<sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

Quelle: [9]

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verschlechterung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gang-Wert MID = 15 %

PROPEL ITT		Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	N	36	20
	Ereignisse, n (%)	10 (28)	7 (35)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,73 [0,334; 1,578] p = 0,4192	
<b>Weiblich</b>	N	49	18
	Ereignisse, n (%)	20 (41)	4 (22)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	1,90 [0,644; 5,583] p = 0,2459	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung um 0,9 Punkte im GSGC gegenüber Baseline im Gowers Manöver-Wert MID = 15 %

<b>PROPEL ITT</b>		<b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b>	<b>Alglucosidase alfa/Placebo</b>
<b>Region</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>	N	16	11
	Ereignisse, n (%)	3 (19)	2 (18)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,93 [0,190; 4,545] p = 0,9271	
<b>Europa</b>	N	43	12
	Ereignisse, n (%)	13 (30)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	2,35 [0,688; 8,042] p = 0,1725	
<b>Nord/Südamerika</b>	N	26	15
	Ereignisse, n (%)	6 (23)	7 (47)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,50 [0,216; 1,158] p = 0,1056	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: [9]</p>			

## 4.3.1.3.2.7 R-PAct

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für R-PAct-Gesamtwert

PROPEL ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo	
N	85	38	-
<b>Baseline 6MWD (&lt;; ≥ Median)</b>			
<b>Baseline-Werte</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	35/42 (83)	15/19 (79)	
MW (SD)	17,58 (4,630)	17,95 (5,819)	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	34/43 (79)	19/19 (100)	
MW (SD)	23,03 (6,007)	23,68 (6,864)	
<b>Änderung zu Woche 52</b>			
<b>&lt; Median</b>			
n/N (%)	35/42 (83)	15/19 (79)	Hedges` g -0,45 [-1,060; 0,163]
MW (SD)	-0,80 (2,829)	0,65 (3,906)	
LS MW (SE)	-0,69 (0,542)	0,37 (0,847)	LS MD -1,06 [-3,133; 1,019] 0,3102
95 %-KI	-1,779; 0,409	-1,338; 2,081	
<b>≥ Median</b>			
n/N (%)	34/43 (79)	19/19 (100)	Hedges` g 0,22 [-0,347; 0,779]
MW (SD)	0,96 (3,508)	0,26 (2,513)	
LS MW (SE)	0,80 (0,510)	0,55 (0,687)	LS MD 0,25 [-1,492; 1,990] 0,7744
95 %-KI	-0,226; 1,828	-0,832; 1,934	
<p><sup>a</sup> Die Veränderung der Punktwerte gegenüber Baseline plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe zu Baseline und ERT-Status, mit dem Baseline-Wert der jeweiligen Skala als Kovariate auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); ANCOVA: Analysis of covariance (Kovarianzanalyse); ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzyersatztherapie); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifischer Aktivitätsfragebogen)</p> <p>Quelle: [9]</p>			

**4.3.1.3.2.8 SGIC**

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Keine Veränderung im SGIC - Atemanstrengung

<b>PROPEL ITT</b>		<b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b>	<b>Alglucosidase alfa/Placebo</b>
<b>Region</b>			
<b>Asien-Pazifik</b>	N	16	11
	Ereignisse, n (%)	10 (62)	9 (82)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,86 [0,530; 1,383] p = 0,5249	
<b>Europa</b>	N	43	12
	Ereignisse, n (%)	29 (67)	10 (83)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,79 [0,543; 1,153] p = 0,2222	
<b>Nord/Südamerika</b>	N	26	15
	Ereignisse, n (%)	20 (77)	7 (47)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	1,70 [0,909; 3,166] p = 0,0972	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Verbesserung im SGIC - Muskelkraft

PROPEL ITT		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Algluco­sidase alfa/Placebo
<b>Baseline FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>			
< Median	N	42	17
	Ereignisse, n (%)	18 (43)	3 (18)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	2,39 [0,738; 7,730] p = 0,1464	
≥ Median	N	43	21
	Ereignisse, n (%)	10 (23)	8 (38)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,68 [0,307; 1,522] p = 0,3510	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Keine Veränderung im SGIC - Muskelkraft

PROPEL ITT		Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Algluco­sidase alfa/Placebo
<b>Baseline FVC (&lt; ; ≥ Median)</b>			
< Median	N	42	17
	Ereignisse, n (%)	19 (45)	10 (59)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,75 [0,455; 1,236] p = 0,2587	
≥ Median	N	43	21
	Ereignisse, n (%)	23 (53)	6 (29)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	1,91 [0,945; 3,875] p = 0,0715	

<b>PROPEL ITT</b>	<b>Cipagluco- sidase alfa/Miglustat</b>	<b>Algluco- sidase alfa/Placebo</b>
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>		

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Keine Veränderung im SGIC – Muskelschmerzen

<b>PROPEL ITT</b>	<b>Cipagluco- sidase alfa/Miglustat</b>	<b>Algluco- sidase alfa/Placebo</b>	
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	N	36	20
	Ereignisse, n (%)	23 (64)	13 (65)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	0,92 [0,616; 1,366] p = 0,6701	
<b>Weiblich</b>	N	49	18
	Ereignisse, n (%)	33 (67)	6 (33)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	2,12 [1,066; 4,227] p = 0,0322	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratum addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>			

#### 4.3.1.3.2.9 Sicherheit

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere)  $\geq 10\%$ : Nasopharyngitis (PT)

PROPEL ITT		Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>Baseline FVC (&lt; ; <math>\geq</math> Median)</b>			
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
Nasopharyngitis (PT)			
< Median	N	42	17
	Ereignisse, n (%)	13 (31)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	2,88 [0,857; 9,690] p = 0,0872	
$\geq$ Median	N	43	21
	Ereignisse, n (%)	6 (14)	3 (14)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	1,20 [0,183; 7,812] p = 0,8517	
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Milde UE nach SOC und PT  $\geq 10\%$ : Nasopharyngitis (PT)

PROPEL ITT		Cipaglucosidase alfa/Miglustat	Alglucosidase alfa/Placebo
<b>Baseline FVC (&lt; ; <math>\geq</math> Median)</b>			
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>			
Nasopharyngitis (PT)			
< Median	N	42	17
	Ereignisse, n (%)	13 (31)	0 (0)
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	2,88 [0,857; 9,690] p = 0,0872	
$\geq$ Median	N	43	21
	Ereignisse, n (%)	6 (14)	3 (14)

PROPEL ITT	Cipagluco­sidase alfa/Miglustat	Algluco­sidase alfa/Placebo
	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	1,20 [0,183; 7,812] p = 0,8517
<p><sup>a</sup> RR und das dazugehörige 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „Baseline 6MWD“ und „ERT Status“ berechnet und dargestellt. Falls in einer der Vierfeldertafel der Strata eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen des Stratums addiert. Trat eine Nullzelle in jedem Strata auf, wird die Korrektur auf alle Strata angewendet. Traten zwei Nullzellen in einem Stratum auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [9]</p>		

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Es wurden Effektmodifikationen der Subgruppenmerkmale Geschlecht (männlich, weiblich), Region (Asien/Pazifik, Europa, Nord/Südamerika), Baseline 6MWD-Status (< oder ≥ Median) sowie Baseline FVC-Status (< oder ≥ Median) bewertet.

Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,05 wurde als Hinweis unterschiedlicher Effekte eingestuft. Liegt mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, wurde der Gesamtschätzer auf Studienebene berichtet.

Für das Merkmal **Geschlecht** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei der Veränderung der Lungenfunktion (FVC), den Endpunkt keine Veränderung im SGIC (Muskelschmerzen) und Kurzatmigkeit (PROMIS Dyspnoe). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat konnte für die FVC und keine Veränderung bezüglich Muskelschmerzen bei weiblichen Patienten beobachtet werden. Für den PROMIS Fragebogen zur Dyspnoe hingegen lag ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat bei Frauen vor. Dies lässt keinen generellen Schluss auf eine Effektmodifikation zu.

Für das Merkmal **Region** zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Auftreten moderater UE. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat konnte bei Patienten aus der Asien/Pazifik-Region beobachtet werden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat wurde beim GSGC-Test für das Aufstehen von einem Stuhl bei Patienten aus der Region Nord/Südamerika beobachtet.

Für das Merkmal **Baseline FVC** zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei der 6MWD und der Mobilität (GSGC-Test).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat konnte für Veränderung der 6MWD und Verbesserung der 6MWD um 6 % bei Patienten beobachtet werden, deren FVC zu Baseline < Median war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat wurde beim GSGC-Test für das Aufstehen von einem Stuhl bei Patienten mit einer Baseline FVC < Median beobachtet.

Für das Merkmal **Baseline 6MWD** zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation bei Veränderung der Lungenfunktion (FVC), der Kurzatmigkeit (PROMIS Dyspnoe) sowie der Mobilität (GSGC). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat konnte für die FVC bei Patienten beobachtet werden, deren Baseline 6MWD < Median war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat konnte beim PROMIS Fragebogen zur Dyspnoe für Patienten beobachtet werden, deren Baseline 6MWD < Median war. Im GSGC Test zeigte sich für Patienten mit 6MWD  $\geq$  Median zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber der Vergleichstherapie im Gesamtwert und beim Aufstehen von einem Stuhl.

Zusammenfassend kann keine Ableitung für den Zusatznutzen basierend auf den dargestellten Effektmodifikationen vorgenommen werden. Kleine Stichproben in verschiedenen Subgruppen, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen und die steigende Anzahl statistischer Tests verhindern eine abschließende Bewertung und erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde (falschpositive Resultate) [59].

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienbericht [Quelle]	Sonstige Dokumente [Quelle]
PROPEL (ATB200-03)	Schoser <i>et al.</i> 2021 [52]	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT03729362 [53] <u>EU-CTR:</u> EudraCT 2018-000755-40 [54] <u>ICTRP:</u> EUCTR2018-000755-40 [55] NCT03729362 [56] JapicCTI-194887 [57]	Studienbericht vom 17.05.2021 inkl. Appendices [4]	G-BA spezifische Zusatzauswertungen [9]

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-116: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat liegt für die Indikation „langfristige Enzymersatztherapie in Kombination mit dem Enzymstabilisator

Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit LOPD“ die Zulassungsstudie PROPEL vor. Diese ist eine randomisierte, doppelblinde, globale, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase 3-Studie. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfo des G-BA entspricht die randomisierte PROPEL-Studie der Evidenzstufe Ib [14].

In der RCT PROPEL wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studie als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte genetische Erkrankung, die durch Mutationen im kodierenden Gen der sauren  $\alpha$ -Glucosidase (GAA) verursacht wird. Diese Mutationen können zu vollständiger Abwesenheit oder 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 Hepatomegalie, Muskelschwäche, Verdickung des Herzmuskels (hypertrophe Kardiomyopathie) und respiratorischer Insuffizienz.

Mehrere Publikationen haben – in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung von Patienten und behandelnden Ärzten – gezeigt, dass trotz der Verfügbarkeit und Verwendung der zugelassenen ERT die meisten Patienten innerhalb weniger Jahre ein therapeutisches Plateau erreichen [10-12]. In der Folge kommt es trotz ERT-Therapie zum fortschreitenden Verlust motorischer Funktion, einschließlich dem Rückgang der Mobilität, der Atemleistung, der Muskelkraft und der Lebensqualität.

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

Nach Schlussfolgerung der Europäischen Kommission gibt es keinen biologisch plausiblen Grund dafür, dass die Vorteile in der allgemein schwerer erkrankten und schwieriger zu behandelnden ERT-vorbehandelten LOPD-Population nicht auf ERT-naive LOPD-Patienten übertragbar wären. Daher wird bei der Zulassung die Extrapolation des Nutzens von ERT-vorbehandelten zu ERT-naiven LOPD-Patienten als gerechtfertigt angesehen [7]. Gemäß einer Querschnittsstudie sind in Deutschland über 80 % der erwachsenen Morbus Pompe-Patienten ERT-vorbehandelt und auch für Österreich wird ein vergleichbarer Anteil an ERT-vorbehandelten Patienten berichtet [2; 3]. Somit besteht trotz der Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlung nach wie vor ein erheblicher, ungedeckter Therapiebedarf bei Patienten mit Morbus Pompe, insbesondere bei Patienten mit einer ERT-Vorbehandlung.

Das Ausmaß des Zusatznutzens einer Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat wird gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA als erheblich eingestuft [13; 14]. Die Zulassungsstudie PROPEL zeigt einen durchweg positiven Effekt von Cipaglucosidase alfa/Miglustat bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit LOPD. Es zeigen sich dabei insbesondere patientenrelevante Vorteile bezüglich der Bewegungsfähigkeit, Muskelfunktion sowie des Energielevels (gemessen am Subject's Global Impression of Change, SGIC), der Gehstrecke (6MWD) und der Lungenfunktion (FVC) (Tabelle 4-1).

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

In der PROPEL-Studie wurde der Gesundheitszustand der Patienten anhand des SGIC-Fragebogens erhoben. Der SGIC ist ein Instrument, das bereits vielfach zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln herangezogen wurde. Der G-BA stuft dieses Instrument gemäß einem vorherigen AMNOG-Verfahren „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den Gesundheitszustand des Patienten zu bewerten [15; 16]. Auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 führt der G-BA insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funktionalität als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an [1]. Der SGIC fragt unterschiedliche Bereiche des Gesundheitszustandes der Patienten ab, darunter die Bewegungsfähigkeit, Muskelfunktion, Energielevel und das allgemeine körperliche Wohlbefinden. Die Gesamteinschätzung erfolgt dabei für jeden Bereich über eine 7-Punkte-Skala, bei der 1 Punkt einen sehr viel schlechteren und 7 Punkte einen sehr viel besseren Gesundheitszustand implizieren [6].

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

Der bessere Erhalt der Bewegungsfähigkeit zeigte sich auch in einer signifikant geringeren Verschlechterung der **Muskelfunktion** sowie des Energielevels. Lediglich 14 % Patienten der ITT-Population unter Cipaglucosidase alfa/Miglustat gegenüber 29 % unter Alglucosidase alfa/Placebo zeigten eine Verschlechterung der Muskelfunktion. Cipaglucosidase

alfa/Miglustat ist numerisch besser als Alglucosidase alfa/Placebo (RR: 0,50; 95 %-KI [0,245; 1,022];  $p = 0,0574$ ). In der ERT-vorbehandelten Population zeigte sich ein signifikanter Effekt (RR: 0,43; 95 %-KI [0,197; 0,935];  $p = 0,0334$ ), der im Ausmaß als gering erachtet wird. Trotz der statistisch signifikanten Effekte hinsichtlich der Stabilisierung der Bewegungsfähigkeit, gezeigt anhand der Kategorisierung im Fragebogen „Keine Veränderung“ wird darauf basierend kein Zusatznutzen abgeleitet.

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

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

Im Hinblick auf die motorische Fähigkeit der Patienten mit Morbus Pompe wird die Veränderung in der 6MWD im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der 6MWT misst die Strecke, die eine Person über insgesamt sechs Minuten auf einem harten, ebenen Untergrund zurücklegen kann. Der primäre Endpunkt der PROPEL-Studie ist die Veränderung zu Baseline der im 6MWT zurückgelegten Distanz. Der 6MWT stellt ein Maß für die Krankheitsprogression bei Morbus Pompe-Patienten dar und wurde in mehreren AMNOG-Verfahren als patientenrelevantes Instrument anerkannt [17-22]. Des Weiteren führt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat am 13.01.2022 insbesondere Einschränkungen der körperlichen Funktionalität, darunter die Gehfähigkeit, als patientenrelevant in der vorliegenden Indikation an [1].

Für die im statistischen Analyseplan prädefinierte Minimal Important Difference (MID) von 6 % zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse eine signifikant häufigere **Verbesserung der 6MWD** unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat [6; 23]. Bei dieser MID lag eine Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline bei 44 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 22 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 1,94; 95 %-KI [1,020; 3,694],  $p = 0,0433$ ). Diese Verbesserung der 6MWD entspricht einem geringen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

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

Auf Grundlage einer in der Literatur berichteten, konservativeren Relevanzschwelle der 6MWD wurde zusätzlich zu der prädefinierten Analyse eine MID von 7 % für neuromuskuläre Erkrankungen ausgewertet [23; 24]. Auch in dieser Analyse zeigt sich für die Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten unter Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie eine

signifikant häufigere Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline. Für die MID von 7 % lag eine Verbesserung der 6MWD gegenüber Baseline bei 35 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 13 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 2,78; 95 %-KI [1,005; 7,674],  $p = 0,0488$ ). Diese Verbesserung der 6MWD entspricht einem geringen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

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

Als weiterer klinisch relevanter Parameter in der Indikation wird die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen mittels FVC, dargestellt. Die FVC misst das Lungenvolumen, das nach maximaler Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann und ist ein objektiv messbarer und reproduzierbarer Parameter für die Atemfunktion. Die FVC gehört zu den am häufigsten berichteten Ergebnissen bei Morbus Pompe-Patienten, da die Atemfunktion direkt die Krankheitsfolgen widerspiegelt [25]. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die FVC supportiv für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für Morbus Pompe, der als seltene Erkrankung eingestuft ist, ist bisher keine Surrogatvalidierung der FVC veröffentlicht.

Sowohl in der ITT-Population, der Sensitivitätsanalyse als auch in der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigt sich eine signifikante **Verbesserung der FVC** (% des Vorhersagewerts) gegenüber Baseline im Sitzen für die prädefinierte MID von 3 % [6; 26]. In der Sensitivitätsanalyse lag dabei eine Verbesserung der FVC gegenüber Baseline bei 26 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 0 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm vor (RR: 4,89; 95 %-KI [1,406; 17,013],  $p = 0,0126$ ). In der Subpopulation der ERT-vorbehandelten Patienten zeigten 28 % der Patienten im Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Arm verglichen mit 0 % im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm eine Verbesserung der FVC gegenüber Baseline (RR: 7,06; 95 %-KI [1,384; 36,041],  $p = 0,0187$ ). Dies entspricht einer spürbaren Linderung der Erkrankung und einem erheblichen Zusatznutzen der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat Therapie.

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

In der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** wurden in der ITT-Population statistisch signifikant weniger UE unter Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat beobachtet als im Vergleichsarm (11 % vs. 29 %; RR: 0,35; 95 %-KI [0,154; 0,794];  $p = 0,0120$ ). Dieser Vorteil bezüglich der Sicherheit für Cipagluco­sidase alfa/Miglustat entspricht einem beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen gegenüber Alglucosidase alfa/Placebo in der ITT- bzw. ERT-vorbehandelten Patientenpopulation.

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

Auch die Europäische Kommission schlussfolgert, dass Cipagluco­sidase alfa/Miglustat bezüglich des Sicherheitsprofils mit einer Alglucosidase alfa-Therapie vergleichbar ist [7].

### **Subgruppenanalysen**

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

### **Gesamtfazit Zusatznutzen**

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der PROPEL-Studie eine nachhaltige Verbesserung der wichtigsten motorischen und respiratorischen Parameter bei Patienten mit Morbus Pompe unter einer Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa + Placebo. Dieser Effekt besteht selbst bei Morbus Pompe-Patienten, die seit mindestens zwei Jahren eine ERT erhalten haben und deren Ansprechen nach mehreren Jahren der Behandlung nachweislich stagniert oder abnimmt.

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten für die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei erwachsenen Patienten mit LOPD besteht ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

Tabelle 4-126: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Woche 52 der PROPEL-Studie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>PROPEL-Studie</b> <b>Dimension</b> <b>Endpunkt</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 85) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 38)<sup>1</sup>, n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ERT-vorbehandelt:</b> <b>Cipaglucosidase alfa/Miglustat</b> <b>(N = 65) vs. Alglucosidase</b> <b>alfa/Placebo (N = 30), n (%)</b> <b>Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert</b>	<b>ITT-Population:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>	<b>ERT-vorbehandelt:</b> <b>Ableitung des</b> <b>Ausmaßes des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<p><sup>1</sup> Die Darstellung der Analysen in dieser Tabelle beschränkt sich auf Ergebnisse, die in den Auswertungen der PROPEL Studie gemäß den Anforderungen des G-BA einen signifikanten Behandlungsunterschied zeigen. Zusätzlich werden die Gesamtwerte und übergeordneten Scores zu einzelnen Endpunkten aufgeführt. Eine vollständige Darstellung der durchgeführten Analysen befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3</p> <p><sup>2</sup> <u>Hinweis zu Sensitivitätsanalysen 6MWD und FVC:</u> Die Sensitivitätsanalysen schließen einen Patienten aus dem Alglucosidase alfa/Placebo-Arm aus. Dieser Patient wurde identifiziert, nachdem die Datenbank gesperrt und die Randomisierungen entblindet wurden. Sein Baselinewert für die 6MWD war möglicherweise durch die Verwendung von Ostarin vor Studieneinschluss beeinträchtigt, was zu einer klinisch unplausiblen Veränderung in Woche 52 führte. Darüber hinaus gab dieser Patient zu, während der Untersuchung zu Baseline beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten. Er war ERT-naiv und wurde für die Studie in den Alglucosidase alfa/Placebo-Arm randomisiert [4].</p> <p>6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten-Gehstrecke); 6MWT: 6-Minute Walk Test; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QMT: Quantitative Muscle Test (Quantitativer Muskelfunktionstest); R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity (Rasch-skaliertes Pompe-spezifisches Aktivitätsfragebogen); RR: Relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TUG: Timed Up and Go; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)</p> <p>Quellen: [4; 9]</p>				

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Langfristige Enzyersatztherapie in Kombination mit Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit LOPD	erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 Ciplaglusidase alfa/Miglustat zur Behandlung des Morbus Pompe.
2. Karabul, N., Skudlarek, A., Berndt, J., Kornblum, C., Kley, R. A., Wenninger, S., Tiling, N., Mengel, E., Plöckinger, U. & Vorgerd, M. 2014. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Reports, Volume 17*. Springer.
3. Löscher, W., Huemer, M., Stulnig, T., Simschitz, P., Iglseider, S., Eggers, C., Moser, H., Möslinger, D., Freilinger, M. & Lagler, F. 2018. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *J. Neurol.*, 265, 159-64.
4. Amicus Therapeutics 2021. Clinical Study Report ATB200-03 (PROPEL).
5. Amicus Therapeutics 2020. Phase 1/2 ATB200-02 Interim Clinical Study Report.
6. Amicus Therapeutics 2021. PROPEL Statistical Analysis Plan Final Version V3.0.
7. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment Report Pombility, EMA/CHMP/794395/2022.
8. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022. Allgemeine Methoden, Version 6.1; Stand: 24.01.2022. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
9. Amicus Therapeutics 2023. G-BA spezifische Zusatzauswertungen.

10. Gutschmidt, K., Musumeci, O., Díaz-Manera, J., Chien, Y.-H., Knop, K. C., Wenninger, S., Montagnese, F., Pugliese, A., Tavilla, G. & Alonso-Pérez, J. 2021. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J. Neurol.*, 268, 2482-92.
11. Harlaar, L., Hogrel, J.-Y., Perniconi, B., Kruijshaar, M. E., Rizopoulos, D., Taouagh, N., Canal, A., Brusse, E., van Doorn, P. A. & van der Ploeg, A. T. 2019. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology*, 93, e1756-e67.
12. Semplicini, C., De Antonio, M., Taouagh, N., Béhin, A., Bouhour, F., Echaniz-Laguna, A., Magot, A., Nadaj-Pakleza, A., Orlikowski, D. & Sacconi, S. 2020. Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *J. Inherited Metab. Dis.*, 43, 1219-31.
13. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 20.04.2023, in Kraft getreten am 22.07.2023.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Opicapon
16. Kanters, T. A., Redekop, W. K., Rutten-Van Mólken, M. P., Kruijshaar, M. E., Güngör, D., Van der Ploeg, A. T. & Hakkaart, L. 2015. A conceptual disease model for adult Pompe disease. *Orphanet J. Rare Dis.*, 10, 1-9.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Vestronidase alfa.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Velmanase alfa.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Burosumab.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Elosulfase alfa.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Ataluren.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung Ataluren (Neubewertung nach Fristablauf).
23. Schrover, R., Evans, K., Giugliani, R., Noble, I. & Bhattacharya, K. 2017. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.*, 12, 1-11.
24. Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Keller, E. G., de Bie, E. & McDonald, C. M. 2013. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS currents*, 5.
25. Berger, K. I., Kanters, S., Jansen, J. P., Stewart, A., Sparks, S., Haack, K. A., Bolzani, A., Siliman, G. & Hamed, A. 2019. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis. *J. Neurol.*, 266, 2312-21.
26. Du Bois, R. M., Weycker, D., Albera, C., Bradford, W. Z., Costabel, U., Kartashov, A., King Jr, T. E., Lancaster, L., Noble, P. W. & Sahn, S. A. 2011. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 184, 1382-9.
27. American Thoracic Society (ATS) 2002. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
28. Food and Drug Administration (FDA) 2021. Clinical Outcome Assessment Compendium
29. American College of Rheumatology (ACR) 2022. Six Minute Walk Test (6MWT). <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Rheumatologist/Research/Clinician-Researchers/Six-Minute-Walk-Test-SMWT>.
30. Mazzone, E., Vasco, G., Sormani, M. P., Torrente, Y., Berardinelli, A., Messina, S., D'Amico, A., Doglio, L., Politano, L., Cavallaro, F., Frosini, S., Bello, L., Bonfiglio, S., Zucchini, E., De Sanctis, R., Scutifero, M., Bianco, F., Rossi, F., Motta, M. C., Sacco, A., Donati, M. A., Mongini, T., Pini, A., Battini, R., Pegoraro, E., Pane, M., Gasperini, S., Previtali, S., Napolitano, S., Martinelli, D., Bruno, C., Vita, G., Comi, G., Bertini, E. & Mercuri, E. 2011. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study. *Neurology*, 77, 250-6.
31. Wokke, J. H., Escolar, D. M., Pestronk, A., Jaffe, K. M., Carter, G. T., van den Berg, L. H., Florence, J. M., Mayhew, J., Skrinar, A., Corzo, D. & Laforet, P. 2008. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*, 38, 1236-45.

32. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Van Der Grinten, C., Gustafsson, P. & Hankinson, J. 2005. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 26, 948-68.
33. Hagemans, M., Winkel, L., Hop, W., Reuser, A., Van Doorn, P. & Van der Ploeg, A. 2005. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*, 64, 2139-41.
34. Barba-Romero, M. A., Barrot, E., Bautista-Lorite, J., Gutierrez-Rivas, E., Illa, I., Jimenez, L. M., Ley-Martos, M., Lopez de Munain, A., Pardo, J., Pascual-Pascual, S. I., Perez-Lopez, J., Solera, J. & Vilchez-Padilla, J. J. 2012. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev. Neurol.*, 54, 497-507.
35. 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., Tiffit, C. J. & Watson, M. S. 2006. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet. Med.*, 8, 267-88.
36. Hébert, L. J., Remec, J.-F., Saulnier, J., Vial, C. & Puymirat, J. 2010. The use of muscle strength assessed with handheld dynamometers as a non-invasive biological marker in myotonic dystrophy type 1 patients: a multicenter study. *BMC Musculoskel. Disord.*, 11, 1-9.
37. Mathieu, J., Boivin, H., Meunier, D., Gaudreault, M. & Begin, P. 2001. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*, 56, 336-40.
38. Personius, K. E., Pandya, S., King, W. M., Tawil, R., McDermott, M. P. & Group, F. D. 1994. Facioscapulohumeral dystrophy natural history study: standardization of testing procedures and reliability of measurements. *Phys. Ther.*, 74, 253-63.
39. Montagnese, F., Rastelli, E., Khizanishvili, N., Massa, R., Stahl, K. & Schoser, B. 2020. Validation of Motor Outcome Measures in Myotonic Dystrophy Type 2. *Front. Neurol.*, 11.
40. Rastelli, E., Montagnese, F., Massa, R. & Schoser, B. 2018. Towards clinical outcome measures in myotonic dystrophy type 2: a systematic review. *Curr. Opin. Neurol.*, 31, 599-609.
41. Escolar, D., Henricson, E. K., Mayhew, J., Florence, J., Leshner, R., Patel, K. & Clemens, P. 2001. Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle Nerve*, 24, 787-93.
42. Amicus Therapeutics 2019. ATB200-03 (PROPEL) Functional Assessments Manual.
43. Symonds, T., Campbell, P. & Randall, J. A. 2017. A review of muscle- and performance-based assessment instruments in DM1. *Muscle Nerve*, 56, 78-85.

44. Northwestern University 2021. Intro to PROMIS. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>.
45. Harfouche, M., Kishnani, P. S., Krusinska, E., Gault, J., Sitaraman, S., Sowinski, A., Katz, I., Austin, S., Goldstein, M. & Mulberg, A. E. 2020. Use of the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS(R)) to assess late-onset Pompe disease severity. *J Patient Rep Outcomes*, 4, 83.
46. Angelini, C., Semplicini, C., Ravaglia, S., Moggio, M., Comi, G. P., Musumeci, O., Pegoraro, E., Tonin, P., Filosto, M., Servidei, S., Morandi, L., Crescimanno, G., Marrosu, G., Siciliano, G., Mongini, T. & Toscano, A. 2012. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve*, 45, 831-4.
47. Bennell, K., Dobson, F. & Hinman, R. 2011. Measures of physical performance assessments: Self-Paced walk test (SPWT), stair climb test (SCT), Six-Minute walk test (6MWT), chair stand test (CST), timed up & go (TUG), sock test, lift and carry test (LCT), and car task. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 63, S350-S70.
48. Jones, C. J., Rikli, R. E. & Beam, W. C. 1999. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res. Q. Exerc. Sport*, 70, 113-9.
49. Shumway-Cook, A., Brauer, S. & Woollacott, M. 2000. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys. Ther.*, 80, 896-903.
50. Christopher, A., Kraft, E., Olenick, H., Kiesling, R. & Doty, A. 2021. The reliability and validity of the Timed Up and Go as a clinical tool in individuals with and without disabilities across a lifespan: a systematic review. *Disabil. Rehabil.*, 43, 1799-813.
51. van der Beek, N. A., Hagemans, M. L., van der Ploeg, A. T., van Doorn, P. A. & Merkies, I. S. 2013. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromuscul. Disord.*, 23, 256-64.
52. Schoser, B., Roberts, M., Byrne, B. J., Sitaraman, S., Jiang, H., Laforêt, P., Toscano, A., Castelli, J., Díaz-Manera, J., Goldman, M., van der Ploeg, A. T., Bratkovic, D., Kuchipudi, S., Mozaffar, T. & Kishnani, P. S. 2021. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol.*, 20, 1027-37.
53. Clinicaltrials Registereintrag 2018. NCT03729362; PROPEL Study - A Study Comparing ATB200/AT2221 With Alglucosidase/Placebo in Adult Subjects With LOPD. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03729362?term=ATB200-03&draw=2&rank=2>.
54. EU-CTR Registereintrag 2018. EudraCT 2018-000755-40; A study investigating the efficacy and safety of intravenous (IV) ATB200 when Co-administrated with oral

- AT2221 in adult subjects with Pompe disease compared with Alglucosidase Alfa/Placebo. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000755-40/DE>.
55. ICTRP Registereintrag 2018. EUCTR2018-000755-40-DE; A study investigating the efficacy and safety of intravenous (IV) ATB200 when Co-administrated with oral AT2221 in adult subjects with Pompe disease compared with Alglucosidase Alfa/Placebo. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000755-40-DE>.
56. ICTRP Registereintrag 2018. NCT03729362; PROPEL Study - A Study Comparing ATB200/AT2221 With Alglucosidase/Placebo in Adult Subjects With LOPD. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729362>.
57. ICTRP Registereintrag 2019. JPRN-JapicCTI-194887; ATB200/AT2221phase3 double blind randomized studyp. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194887>.
58. Medical Research Council (MRC) 1975. Aids to the examination of the peripheral nervous system.
59. Kleist, P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen! Swiss Medical Forum, 2007. EMH Media, 794-9.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	16.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>Zeile</b>	<b>Suche</b>	<b>Treffer</b>
#1	pompe[tiab] OR Glycogen Storage Disease Type II[tiab] OR Glycogen Storage Disease Type 2[tiab]	2387
#2	"Glycogen Storage Disease Type II"[Mesh]	1933
#3	#1 OR #2	2787
#4	„cipagluco­sidase alfa“[tiab]	4
#5	Pombiliti[tiab]	1
#6	ATB200[tiab] OR AT-GAA[tiab]	3
#7	#4 OR #5 OR #6	7
#8	#3 AND #7	6

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	16.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Nur klinische Studien [Trials]	
<b>Zeile</b>	<b>Suche</b>	<b>Treffer</b>
#1	pompe:ti,ab,kw OR Glycogen Storage Disease Type II:ti,ab,kw OR Glycogen Storage Disease Type 2:ti,ab,kw	274
#2	MeSH descriptor: [Glycogen Storage Disease] explode all trees	103
#3	#1 OR #2	303
#4	„cipagluco­sidase alfa“:ti,ab,kw	8
#5	Pombiliti:ti,ab,kw	0
#6	ATB200 OR AT-GAA	29
#7	#4 OR #5 OR #6	37
#8	#3 AND #7	16
#9	<b>Trials</b>	<b>15</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	EMBASE	
<b>Datum der Suche</b>	16.05.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>Zeile</b>	<b>Suche</b>	<b>Treffer</b>
#1	pompe:ti,ab,kw	4182
#2	Glycogen Storage Disease Type II:ti,ab,kw	1511
#3	Glycogen Storage Disease Type 2:ti,ab,kw	3252
#4	'glycogen storage disease type 2'/exp	5005
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7248
#6	'cipaglucoasidase alfa':ti,ab,kw	17
#7	pombiliti:ti,ab,kw	0
#8	ATB200 OR AT-GAA	41
#9	#6 OR #7 OR #8	53
<b>#10</b>	<b>#5 AND #9</b>	<b>43</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.05.2023
<b>Suchstrategie</b>	<b>Intervention:</b> cipaglusosidase alfa OR pombiliti OR ATB200 OR AT-GAA <b>Study type:</b> Interventional Studies (Clinical Trials)
<b>Treffer</b>	5

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.05.2023
<b>Suchstrategie</b>	cipaglusosidase alfa OR pombiliti OR ATB200 OR AT-GAA
<b>Treffer</b>	3

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.05.2023
<b>Suchstrategie</b>	cipaglicosidase alfa OR pombiliti OR ATB200 OR AT-GAA
<b>Treffer</b>	38 Einträge für 14 Studien

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
<b>ClinicalTrials.gov</b>					
1	Nct02675465	<i>First-In-Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and PK of Intravenous ATB200 Alone and When Co-Administered With Oral AT2221</i>	2016	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02675465</a>	A5
2	Nct03729362	<i>PROPEL Study - A Study Comparing ATB200/AT2221 With Alglucosidase/Placebo in Adult Subjects With LOPD</i>	2018	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729362</a>	eingeschlossen
3	Nct04138277	<i>A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of ATB200/AT2221 in Adult Subjects With LOPD</i>	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04138277">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04138277</a>	A5
4	Nct03911505	<i>ZIP Study - A Study of the Safety, Pharmacokinetics, Efficacy, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of ATB200/AT2221 in Pediatric Subjects Aged 0 to &lt; 18 Years With Pompe Disease</i>	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911505</a>	A1
5	Nct04808505	<i>Rossella: A Study to Evaluate the Safety, PK, Efficacy, PD and Immunogenicity of Cipaglucosidase Alfa/Miglustat in IOPD Subjects Aged 0 to &lt;18</i>	2022	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808505</a>	A1

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

Nr.	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
<b>EU-CTR</b>					
1	2015-004798-34	<i>An Open-Label, Fixed-Sequence, Ascending-Dose, First-in-Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Intravenous Infusions of Atb200 Co-Administered With oral AT2221 in Adult Subjects With Pompe Disease</i>	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-004798-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-004798-34</a>	A5
2	2018-000755-40	<i>A Phase 3 Double-blind Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Intravenous ATB200 Co-administered With Oral AT2221 in Adult Subjects With Late Onset Pompe Disease Compared With Alglucosidase Alfa/Placebo</i>	2019	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2018-000755-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2018-000755-40</a>	eingeschlossen
3	2019-000954-67	<i>A Phase 3 Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Intravenous ATB200 Co-administered With Oral AT2221 in Adult Subjects With Late-onset Pompe Disease</i>	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2019-000954-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2019-000954-67</a>	A5
<b>ICTRP</b>					
1	Nct02675465	<i>First-In-Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and PK of Intravenous ATB200 Alone and When Co-Administered With Oral AT2221</i>	2016	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02675465">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02675465</a>	A5
2	Nct03729362	<i>PROPEL Study - A Study Comparing ATB200/AT2221 With Alglucosidase/Placebo in Adult Subjects With LOPD</i>	2018	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03729362">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03729362</a>	eingeschlossen
3	Nct04138277	<i>A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of ATB200/AT2221 in Adult Subjects With LOPD</i>	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138277">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138277</a>	A5
4	Nct03911505	<i>ZIP Study - A Study of the Safety, Pharmacokinetics, Efficacy, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of ATB200/AT2221 in Pediatric Subjects Aged 0 to &lt;18 Years With Pompe Disease</i>	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03911505">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03911505</a>	A1
5	Nct03865836	<i>Expanded Access for ATB200/AT2221 for the Treatment of Pompe Disease</i>	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865836">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865836</a>	A5

Nr.	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
6	Nct04327973	<i>Expanded Access for ATB200/AT2221 for the Treatment of IOPD</i>	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04327973">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04327973</a>	A1, A5
7	Nct04808505	<i>Rossella: A Study to Evaluate the Safety, PK, Efficacy, PD and Immunogenicity of Ciplaglusidase Alfa/Miglustat in IOPD Subjects Aged 0 to &lt;18</i>	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04808505">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04808505</a>	A1
8	JPRN-jRCT201120003	<i>ATB200/AT2221 Phase 3 Open-label Extension Study</i>	2020	<a href="https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2011200003">https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2011200003</a>	A5
9	JPRN-jRCT2061210056	<i>ATB200/AT2221 Expanded Access Study in Adult Pompe disease Subject</i>	2021	<a href="https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2061210056">https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2061210056</a>	A5
10	JPRN-jRCT2031210014	<i>ATB200/AT2221 Phase 3 Open-label Study in Pediatric Subject</i>	2021	<a href="https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2031210014">https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2031210014</a>	A1
11	JPRN-JapicCTI-194887	<i>ATB200/AT2221phase3 double blind randomized study</i>	2019	<a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194887">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194887</a>	eingeschlossen
12	Euctr2015-004798-34-Gb	<i>This is an open-label, fixed-sequence, ascending-dose, first-in-human study to evaluate the safety, tolerability, PK, PD and efficacy of intravenous (IV) ATB200 when co-administered with oral AT2221.</i>	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2015-004798-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2015-004798-34</a>	A5
13	Euctr2018-000755-40-Gb	<i>A study investigating the efficacy and safety of intravenous (IV) ATB200 when Co-administrated with oral AT2221 in adult subjects with Pompe disease compared with Alglucosidase Alfa/Placebo.</i>	2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2018-000755-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2018-000755-40</a>	eingeschlossen
14	Euctr2018-000755-40-De	<i>A study investigating the efficacy and safety of intravenous (IV) ATB200 when Co-administrated with oral AT2221 in adult subjects with Pompe disease compared with Alglucosidase Alfa/Placebo.</i>	2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2018-000755-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu-dract_number:2018-000755-40</a>	Duplikat

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-128 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-128 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-128: (Anhang): Studiendesign und -methodik für PROPEL-Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Beurteilung der Wirksamkeit der gleichzeitigen Verabreichung von Cipaglucoaldase alfa und Miglustat in Bezug auf die Gehfähigkeit, gemessen anhand des 6-Minuten-Gehtests (6MWT), im Vergleich zu Alglucoaldase alfa/Placebo.</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <p>Sekundäre Endpunkte untersuchten die Wirksamkeit von Cipaglucoaldase alfa/Miglustat im Vergleich zu Alglucoaldase alfa/Placebo in Bezug auf Muskelkraft, gesundheitsbezogene patientenberichtete Morbidität mit Hilfe verschiedener Erhebungsinstrumente, motorische Funktion und Lungenfunktion.</p> <p>Außerdem wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität sowie PK und PD der gleichzeitigen Anwendung von Cipaglucoaldase alfa und Miglustat im Vergleich zu Alglucoaldase alfa/Placebo untersucht.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Dies war eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, internationale Studie der Phase 3 mit Cipaglucoaldase alfa/Miglustat im Vergleich zu Alglucoaldase alfa/Placebo bei erwachsenen Patienten mit LOPD, die vorher entweder eine ERT mit Alglucoaldase alfa erhalten hatten, d. h. ERT-vorbehandelt waren, oder nie mit ERT behandelt wurden (d. h. ERT-naiv).</p> <p>Die Studie bestand aus einem Screening-Zeitraum von bis zu 30 Tagen, einer 12-monatigen doppelblinden Behandlungsphase und einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit. Die in Frage kommenden Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 2 : 1 entweder zur gleichzeitigen Verabreichung von Cipaglucoaldase alfa/Miglustat oder zur gleichzeitigen Verabreichung von Alglucoaldase alfa/Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde nach Baseline 6MWD (75 bis &lt; 150 Meter, 150 bis &lt; 400 Meter oder ≥ 400 Metern und ERT-Status (ERT-vorbehandelt oder ERT-naiv) stratifiziert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die ERT-vorbehandelten Patienten erhielten während des Screening-Zeitraums weiterhin Alglucosidase alfa. Die Behandlung mit Alglucosidase alfa wurde dann ohne Unterbrechung durch ein Studienmedikament (Cipaglucoisidase alfa/Miglustat oder Alglucosidase alfa/Placebo) nach demselben Zeitplan ersetzt. Infusionsvisiten wurden während der gesamten Studie alle 2 Wochen geplant; Bei diesen Visiten wurden in den ersten 6 Wochen der Studie Untersuchungen (z. B. klinische Labortests) zur Überwachung der Sicherheit durchgeführt. Nach 6 Monaten der Studienteilnahme war es möglich, die Studienmedikation auch zu Hause zu erhalten.</p> <p>Die Screening-Visiten fanden über 2 oder mehr Tage statt, um wiederholte 6MWTs (primärer Endpunkt) und Lungenfunktionsprüfungen (z. B. FVC) zu ermöglichen. Eine Wiederholung von Tests wurden nicht am selben Tag durchgeführt, und an dem Tag, an dem der 6MWT und Lungenfunktionstests wiederholt wurden, wurden keine anderen Bewertungen durchgeführt.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll Änderung 1, 21.09.2018 (vor Einschluss des ersten Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standorte und ERT-naive Patienten hinzugefügt, um die Stichprobengröße zu erhöhen und eine Indikation bei allen Patienten mit LOPD zu unterstützen</li> <li>• Klarstellung der Stärke und Anzahl der Miglustat-Kapseln sowie der Menge an Cipaglucoisidase alfa pro Durchstechflasche</li> <li>• Verlängerung der Behandlungsdauer</li> <li>• Anzahl der Placebo-Kapseln und die Menge an Alglucosidase alfa pro Durchstechflasche hinzugefügt</li> <li>• aktualisierte statistische Interimsanalysen, um Änderungen im Studiendesign widerzuspiegeln</li> <li>• Änderung der primären Analyse von einem Intrasubjekt-Vergleich zu einem Vergleich zwischen den Gruppen gemäß Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA)</li> <li>• Identifikation sekundärer Ziele für hierarchisches Testen</li> <li>• aktualisierte Ergebnisse der Studie ATB200-02</li> <li>• Überarbeitung des primären Ziels, um Änderungen im Studiendesign widerzuspiegeln</li> <li>• Präzisierte Definition der finalen Analyse</li> <li>• Obergrenze der Altersbeschränkung entfernt</li> <li>• Erweiterung des FVC-Einschlusskriteriums</li> <li>• Modifikation des Screening-Kriteriums für 6MWD (breiter und weniger restriktiv)</li> <li>• andere Ausschlusskriterien aktualisiert, einschließlich des Ausschlusses einer früheren Genterapie</li> <li>• Klarstellung der Richtlinien zur Empfängnisverhütung in Bezug auf Teilnehmer im Vereinigten Königreich</li> <li>• Klarstellung der Aufbewahrungskriterien für Studienarzneimittel für globale Studien</li> <li>• Beschränkung für registrierte Apotheker entfernt</li> <li>• Ein zusätzlicher Tag für die Durchführung der Bewertungen eingeräumt</li> <li>• Klarstellung der Beurteilungen bei Infusionsvisiten</li> <li>• ET-Visite von Folgevisite getrennt</li> <li>• Klarstellung der Untersuchungen während der Nachbeobachtungszeit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierte Sammlung historischer Ergebnisse für 6MWT, MMT und FVC, wie sie in den 5 Jahren vor der Studie verfügbar waren</li> <li>• Bewertung der Körpertemperatur hinzugefügt</li> <li>• FSS durch EQ-5D-5L ersetzt und das PROMIS-Instrument für die oberen Extremitäten hinzugefügt</li> <li>• MEP-Bewertung hinzugefügt</li> <li>• Klarstellung, dass Videoaufnahmen optional sind</li> <li>• Details zur Analyse wichtiger sekundärer Endpunkte</li> <li>• Aktualisierung von Überlegungen zur Studiendurchführung</li> </ul> <p>Protokoll Änderung 1.1, 04.01.2019 Diese Änderung wurde spezifisch für Frankreich implementiert, um die folgenden Änderungen aufzunehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss von Patienten ohne dokumentierten Morbus Pompe und die sich weigerten, sich genetischen Tests zu unterziehen</li> <li>• Erklärung der regulatorischen Sprache bezüglich der Kriterien für den Studienabbruch</li> <li>• spezifizierte Krankenhausverabreichung von Alglucosidase alfa in Ländern, in denen dies erforderlich war</li> <li>• Erklärung des Verfahrens zur Entblindung der Behandlung</li> </ul> <p>Protokoll Änderung 1.2, 04.01.2019 Diese UK-spezifische Änderung wurde implementiert, um das Verfahren zur Entblindung der Behandlungszuweisung zu verdeutlichen.</p> <p>Protokoll Änderung 1.3, 17.01.2019 Diese Änderung wurde spezifisch für Dänemark implementiert, um die folgenden Änderungen aufzunehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss von Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe in einem der Studienmedikamente</li> <li>• Überarbeitung der Definition und der Kriterien für Verhütung für Frauen im gebärfähigen Alter</li> <li>• Überwachung der Patienten während und nach den ersten 3 Infusionen hinzugefügt</li> <li>• Klarstellung des Prozesses für Randomisierung und Verblindung</li> </ul> <p>Protokoll Änderung 1.4, 22.01.2019 Diese Änderung wurde spezifisch für Schweden implementiert, um die folgenden Änderungen aufzunehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorzeitiges Abbrechen der Studie entfernt</li> <li>• Kriterien für Studienabbruch hinzugefügt</li> <li>• Studienende definiert</li> <li>• Überarbeitung der Definition und der Kriterien für Verhütung für Frauen im gebärfähigen Alter</li> <li>• Klärung des Verfahrens zur Entblindung der Behandlungszuweisung</li> <li>• die Interimsanalyse entfernt</li> </ul> <p>Protokoll Änderung 1.5, 01.07.2019 Diese Änderung wurde spezifisch für Deutschland implementiert, um die Möglichkeit zu entfernen, motorische Funktionstests auf Video aufzunehmen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokoll Änderung 2, 25.01.2019 Das Protokoll wurde um die folgenden Änderungen ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• auf Wunsch der FDA die Reihenfolge der Endpunkte geändert</li> <li>• eine PK-Teilstudie bei ERT-naiven Patienten hinzugefügt</li> <li>• Erhöhung der Mindestanzahl von ERT-naiven Patienten auf Antrag der FDA</li> <li>• Reduzierung des Mindestgewichts für die Aufnahme</li> <li>• Einführung neuer Miglustat-Dosierungsrichtlinien basierend auf dem Körpergewicht der Patienten</li> <li>• Ausgeschlossen wurden Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile von Cipaglucoisidase alfa, Alglucosidase alfa oder Miglustat</li> <li>• Ausschluss von Patienten ohne dokumentierten Morbus Pompe und die sich weigerten, sich genetischen Tests zu unterziehen</li> <li>• Bestimmungen zum vorzeitigen Studienabbruch und zur Neuschätzung der Stichprobengröße als Reaktion auf Kommentare der FDA entfernt</li> <li>• Option für Heiminfusionen für Patienten hinzugefügt, die zusätzliche Kriterien erfüllen</li> <li>• Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums für Immunogenität auf Antrag der FDA</li> <li>• Kriterien für den Abbruch der Studie auf Wunsch der ANSM hinzugefügt</li> <li>• zusätzliche Überwachung der Patienten während und nach den ersten 3 Infusionen auf Anfrage der DMA</li> <li>• Abschnitte zu Randomisierung, Verblindung und Entblindung auf Wunsch der DMA und anderer europäischer Behörden hinzugefügt</li> <li>• Sammlung von Immunogenitätsproben auf Anfrage der FDA angepasst</li> <li>• Anpassen der Planung der Screening-Visite an Tag -15</li> <li>• Überarbeitung der Verhütungsanforderungen, um sie an die Empfehlungen der Clinical Trial Facilitating Group anzupassen</li> <li>• Schweregradbewertungen für UEs aktualisiert</li> <li>• Als Reaktion auf Kommentare der FDA überarbeitet, für welche Analysen die ITT- und mITT-Populationen verwendet werden</li> <li>• Aktualisierung des Dokuments, um zusätzliche Daten wiederzugeben</li> </ul> <p>Protokoll Änderung 2.1, 14.02.2019 Diese Änderung wurde spezifisch für Australien implementiert, um die Einschlusskriterien in Bezug auf den ERT-Status zu überarbeiten, um die gängige Praxis für die Verabreichung von Alglucosidase alfa an adipöse Patienten in Australien widerzuspiegeln.</p> <p>Protokoll Änderung 2.2, 29.08.2019 Diese Änderung wurde spezifisch für Deutschland implementiert, um die für Änderung 2.0 und Änderung 2.1 skizzierten Änderungen aufzunehmen.</p> <p>Protokoll Änderung 2.3, 07.11.2019 Diese Änderung wurde standortspezifisch implementiert, um die Kriterien für Heiminfusionen zu modifizieren: Eignung von Patienten, deren leichte IAR mit Medikamenten kontrolliert werden konnte.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokoll Änderung 3, 14.08.2020 Das Protokoll wurde um die folgenden Änderungen ergänzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Zeitplans für Screening-Visiten</li> <li>• Text aufgrund von COVID-19 hinzugefügt</li> <li>• Aktualisierung eines Einschlusskriteriums für Australien</li> <li>• Aktualisiertes Ausschlusskriterium (Patient verweigert die genetische Testung)</li> <li>• Überarbeitete akzeptable Formulierung zur Empfängnisverhütung</li> <li>• Überarbeiteter Text über die Lagertemperaturen von Medikamenten</li> <li>• Überarbeiteter Text für Dosierung auf der Grundlage des Körpergewichts</li> <li>• Definiertes Fasten</li> <li>• Überarbeiteter Zeitplan für Blutproben, um auf rhGAA-Antikörper zu testen</li> <li>• Text für Re-Screening aktualisiert</li> <li>• Änderung der Kriterien für Heiminfusionen, um Patienten als für die Studie geeignet hinzuzufügen, deren leichte IAR mit Medikamenten kontrolliert werden konnte</li> <li>• Zeiten für Entnahme von PK-Proben hinzugefügt</li> <li>• Überarbeitete und aktualisierte Informationen zu Blutproben für die Genotypisierung zur Randomisierung von Patienten</li> <li>• Überarbeiteter Text der Einwilligungserklärung</li> </ul> <p>Protokoll Änderung 3.1 17.08.2020 Das Protokoll wurde geändert, um eine spezifisch deutsche Version (Version 3.1) zu generieren, ohne die Möglichkeit, Motorische Funktionstests auf Video aufzunehmen.</p> <p><b>Änderungen in den geplanten Analysen</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In Abschnitt 6.2.2 wurde festgelegt, dass: für FCV, „Als Baselinewert wird der Durchschnitt der letzten 2 Werte verwendet, die am oder vor dem ersten Dosisdatum ermittelt wurden“. Änderungen wurden aufgrund von FDA-Kommentaren vorgenommen.</li> <li>2. In Abschnitt 6.1.4: „Die ITT-Population besteht aus allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Änderungen wurden aufgrund von FDA-Kommentaren vorgenommen. SAP hat auch ITT-OBS und ITT-LOCF-Populationen definiert.</li> <li>3. Es wurden keine mITT-Zusammenfassungen erstellt. Dies liegt daran, dass mITT und ITT identisch waren (ie, alle randomisierten und dosierten Patienten hatten eine Baseline- und <math>\geq 1</math> Post-Baseline Beurteilung für die 6MWD).</li> <li>4. Texte zur multiplen Imputation wurden nach FDA-Kommentaren aus SAP gelöscht. In Abschnitt 6.3.1 wurde die Mittelwertimputation für fehlende Baselinewerte beschrieben. Abschnitt 6.3.2 beschrieb LOCF für fehlende Post-Baseline-Werte.</li> <li>5. In SAP Abschnitt 8.5.1 wurde die primäre Analyse für die 6MWD von der parametrischen ANCOVA auf MMRM geändert.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient muss vor der Durchführung studienbezogener Verfahren eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung erteilt haben.</li> <li>2. Männliche und weibliche Patienten waren <math>\geq 18</math> Jahre alt und wogen beim Screening <math>\geq 40</math> kg.</li> <li>3. Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten müssen sich bereit erklärt haben, während der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments medizinisch anerkannte Verhütungsmethoden anzuwenden.</li> <li>4. Der Patient hatte die Diagnose LOPD gemäß folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Mangel an GAA-Enzym</li> <li>b) GAA-Genotypisierung</li> </ol> </li> <li>5. Der Proband wurde in Bezug auf den ERT-Status wie folgt eingestuft: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ERT-vorbehandelt, definiert als derzeitige ERT-Standardbehandlung (Alglucosidase alfa) in der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Behandlungsschema (d. h. 20 mg/kg alle 2 Wochen) für <math>\geq 24</math> Monate – Spezifisch für Australien, ERT-vorbehandelt, definiert als derzeitige ERT-Standardbehandlung (Alglucosidase alfa) in der empfohlenen Dosis und Dosierung, in einer Dosis von 20 mg/kg basierend auf geringem oder idealem Körpergewicht alle 2 Wochen</li> <li>b) ERT-naiv, ohne jegliche Gabe von ERT, weder als Studienmedikation noch als kommerziell verfügbare ERT</li> </ol> </li> <li>6. Der Patient hatte beim Screening eine FVC im Sitzen <math>\geq 30</math> % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (National Health and Nutrition Examination Survey III)</li> <li>7. Der Patient führte beim Screening zwei valide 6MWTs durch. Die Validität wird durch den Prüfarzt bestimmt und muss alle folgenden Kriterien erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) beide Werte zum Screening für 6MWD liegen bei <math>\geq 75</math> Metern</li> <li>b) beide Screening-Werte für 6MWD liegen <math>\leq 90</math> % des Vorhersagewertes für gesunde Erwachsene</li> <li>c) der niedrigste Wert für 6MWD liegt innerhalb von 20 % unter dem höchsten Wert</li> </ol> </li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Eines der folgenden Kriterien wurde als Ausschlusskriterium aus der Studie angesehen:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient erhielt eine Studienmedikation oder pharmakologische Behandlung für Morbus Pompe, außer Alglucosidase alfa, innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der Therapie oder Behandlung, je nachdem, was länger war, vor Tag 1 oder es wurde erwartet, dass dies während der Studie der Fall ist</li> <li>• Der Patient erhielt eine Gentherapie für Morbus Pompe</li> <li>• Der Patient nahm innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 eines der folgenden, in der Studie nicht erlaubten Medikamente ein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miglitol (z. B. Glyset®)</li> <li>• Miglustat (z. B. Zavesca®)</li> <li>• Acarbose (z. B. Precose® oder Glucobay®)</li> <li>• Voglibose (z. B. Volix®, Vocarb® oder Volibo®)</li> </ul> </li> </ul> <p>Hinweis: Keines dieser Medikamente hat eine Halbwertszeit, die, wenn sie mit 5 multipliziert wird, länger als 30 Tage ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Patient benötigte im Wachzustand die Verwendung einer invasiven oder nichtinvasiven Atemunterstützung für &gt; 6 Stunden pro Tag</li> <li>• Der Patient hatte eine Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile von Cipaglucoisidase alfa, Alglucosidase alfa oder Miglustat</li> <li>• Der Patient hatte einen medizinischen Zustand oder andere begleitende Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes oder medizinischen Monitors ein unangemessenes Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellten oder seine Fähigkeit zur Einhaltung der Protokollanforderungen beeinträchtigt oder beeinträchtigt haben könnten. Dazu gehörte eine klinische Depression (von einem Psychiater oder einer psychiatrischen Fachkraft diagnostiziert) mit unkontrollierten oder schlecht kontrollierten Symptomen.</li> <li>• Patient, falls weiblich, war beim Screening schwanger oder stillte</li> <li>• Patient, ob männlich oder weiblich, mit Kinderwunsch während des Studienzeitraums</li> <li>• Der Patient weigerte sich, sich einem Gentest zu unterziehen</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde von Amicus Therapeutics (Amicus) gesponsert und von 62 Prüfern an 62 Standorten in 24 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Italien; Japan, Südkorea, Niederlande, Neuseeland, Polen, Slowenien, Spanien, Schweden, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten) durchgeführt. Der Standort in Bulgarien wurde eröffnet, aber kein Patient eingeschlossen; Der Standort in Neuseeland erhielt einen Patienten, der von einem australischen Standort wechselte.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Cipaglucoisidase alfa und Alglucosidase alfa</b></p> <p>Die Dosen von Cipaglucoisidase alfa und Alglucosidase alfa betragen 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Cipaglucoisidase alfa oder Alglucosidase alfa wurde alle 2 Wochen als 4-stündige IV-Infusion verabreicht.</p> <p><b>Miglustat und Placebo</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Miglustat-Dosis betrug 195 mg (3 × 65-mg-Kapseln zum Einnehmen) für Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg bis &lt; 50 kg und 260 mg (4 × 65-mg-Kapseln zum Einnehmen) für Patienten mit einem Gewicht von ≥ 50 kg.</p> <p>Die Miglustat-bzw. Placebo-Kapseln wurden jeweils eine Stunde vor Infusionsbeginn eingenommen.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6MWD (der im 6MWT zurückgelegten Strecke in Metern) von Baseline bis Woche 52. Der 6MWT wurde in den Screenings 1 und 2 sowie in den Wochen 12, 26, 38 und 52 durchgeführt.</p> <p><b>Sekundäre Haupt-Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Die folgenden sekundären Wirksamkeitsbewertungen wurden während der Studie durchgeführt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der FVC (% des Vorhersagewerts) im Sitzen von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Veränderung im MMT Score der unteren Extremitäten von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Veränderung der 6MWD von Baseline bis Woche 26</li> <li>• Veränderung des PROMIS-Physical Function Gesamtscores von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Veränderung des PROMIS-Fatigue-Gesamtscores von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Änderung der Gesamtpunktzahl für GSGC von Baseline bis Woche 52</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung in den Subdomänen des GSGC von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Veränderung im MMT Score der oberen Extremitäten und Gesamtscore von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Änderung der Zeit, um den TUG-Test zu absolvieren von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Änderung der Muskelkraft (QMT) von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Veränderung der PROMIS-Subscores Dyspnea und Upper Extremities von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Veränderung im R-PAct von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Veränderung im EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 52</li> <li>• SGIC zu 8 verschiedenen Lebensbereichen in Woche 52</li> <li>• Gesundheitsstatus mittels PGIC in Woche 52</li> <li>• Änderung weiterer Lungenfunktionsparameter von Baseline bis Woche 52</li> <li>• Änderung in PD-Parametern von Baseline bis Woche 52</li> </ul> <p>In einem Functional assessment Manual wurde ergänzend zum Studienprotokoll die Erhebung der Endpunkte zu motorischen Funktionen und Fähigkeiten ausgeführt. Alle Bewertungen mussten von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfern durchgeführt werden, die Erfahrung im Umgang mit Patienten mit Morbus Pompe oder anderen neuromuskulären Erkrankungen nachweisen konnten und die ein spezielles Training absolviert hatten. Soweit möglich wurden die Bewertungen von demselben Prüfer durchgeführt.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden post-hoc Analysen durchgeführt. Angesichts unerwarteter Ergebnisse der Analyse des primären Endpunkts wurde ein globaler post-hoc-Test für die Gesamtpopulation für 6MWD und FVC durchgeführt. Der globale Test kombinierte 6MWD und FVC und basierte auf individuellen Ergebnissen der Patienten.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter Verwendung eines 2-Gruppen-t-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 und einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 würden insgesamt 99 Patienten (66 Patienten in der Cipagluco-sidase alfa/Miglustat-Gruppe und 33 Patienten in der Alglucosidase alfa/Placebo-Gruppe) in einem Überlegenheitstest für den primären Endpunkt eine Aussagekraft von etwa 90 % zum Nachweis einer klinisch bedeutsamen standardisierten Effektgröße von 0,7 zwischen den beiden Gruppen ergeben. Diese Berechnung wurde mit nQuery 8® durchgeführt. Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 10 % (nach Randomisierung) sollten ungefähr 110 Studienteilnehmer randomisiert werden, um 99 auswertbare Studienteilnehmer sicherzustellen.</p> <p>Insgesamt 123 Patienten (95 ERT-vorbehandelt und 28 ERT-naiv) wurden in die Studie aufgenommen und an 62 klinischen Standorten in 24 Ländern behandelt. 117 Patienten schlossen die Studie ab. Insgesamt brachen 5 Patienten im Cipagluco-sidase alfa/Miglustat-Arm und 1 Patient im Alglucosidase alfa/Placebo-Arm die Studie ab.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Interimsanalysen geplant.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch sind:</p> <p>UE: n = 1</p> <p>Lost-to-follow-up: n = 0</p> <p>Anhaltende Nichtkonformität: n = 0</p> <p>Schwangerschaft: n = 0</p> <p>Protokollverletzung: n = 0</p> <p>Widerruf der Einwilligung: n = 2</p> <p>Sponsor Entscheidung: n = 0</p> <p>Entscheidung des Prüfarztes: n = 1</p> <p>Tod: n = 0</p> <p>Verschlechterung des Zustands: n = 0</p> <p>COVID-19 Pandemie: n = 1</p> <p>Andere: n = 1</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktive Response Technologie (IRT)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es fand eine Blockrandomisierung statt, stratifiziert nach ERT-Status (ERT-vorbehandelt und ERT-naiv) und Baseline 6MWD (75 bis < 150 m, 150 bis < 400 m, oder ≥ 400 m).
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die medizinische Betreuung von Patienten umfasst medizinische Entscheidungen, z. B., ob eine Behandlung begonnen oder beendet oder bei Bedarf eine alternative Behandlung eingeleitet werden soll. In Notfallsituationen muss der Prüfarzt die Behandlungszuweisung eines Probanden möglicherweise sofort mit IRT oder so schnell wie möglich entblenden, wenn er/sie der Meinung ist, dass dies im besten Interesse des Patienten ist. Wenn das IRT zum Zeitpunkt einer Notfallentblindung nicht verfügbar oder nicht zugänglich ist, müssen die Prüfarzte den technischen Support des IRT kontaktieren. Die Behandlungszuweisung eines Probanden sollte nur dann entblindet werden, wenn die Kenntnis des verabreichten Studienmedikaments die für diesen Probanden verfügbaren Behandlungsoptionen beeinflusst. Es liegt in der Verantwortung des Prüfarztes, jede vorzeitige Entblindung der Behandlungszuweisung unverzüglich zu dokumentieren und dem Sponsor zu erklären.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungsplan wurde zentral von Almac Clinical Technologies (Almac) unabhängig vom Projektteam des Sponsors generiert und verwaltet.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Patienten waren verblindet b) Behandler waren verblindet c) Endpunkterheber waren verblindet</p> <p>Die folgenden Methoden wurden verwendet, um den Prüfer und das Personal vor Ort, den Sponsor und/oder den Patienten zu verblenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung von IRT zur zufälligen Zuweisung von Patienten zum Studienmedikament und zur Berechnung der Dosis des Studienmedikaments</li> <li>• ein nicht verblindeter Apotheker, der das Studienmedikament handhabt und zubereitet</li> <li>• ein nicht verblindeter Monitor, der die Verantwortung für das Studienmedikament am Standort übernimmt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein nicht verblindeter medizinischer Monitor zur Überprüfung ausgewählter Laborergebnisse, die möglicherweise die Behandlungszuweisung eines Probanden entblinden könnten</li> <li>• schwarzer oder dunkler Überzug über ATB200 und rekonstituierter Alglucosidase alfa-Lösung zur Anwendung während der Infusion</li> <li>• ein passendes Placebo für Miglustat zur Verwendung mit Alglucosidase alfa</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten im Vergleichsarm erhielten Alglucosidase alfa in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht als i.v. Infusion sowie Placebo (entsprechend den Miglustat 65 mg Kapseln)
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäre Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Änderung der 6MWD von Baseline bis Woche 52) wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells analysiert, um zwischen Behandlung und Kontrolle in der ITT-OBS-Population (Population, die alle verfügbaren, beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Daten in Woche 52 enthält) zu vergleichen.</p> <p>Für diese Analyse war die abhängige Variable die Veränderung von Baseline zu allen Visiten nach Baseline. Als unabhängige Variablen im Modell wurden die festen, kategorialen Wirkungen von Behandlung, Zeit (Visite), Behandlung-zu-Zeit-Interaktion, ERT-Status und Geschlecht sowie die festen, kontinuierlichen Kovariaten zu Baseline bei 6MWD, Alter, Gewicht und Größe verwendet. Für die Analyse im CSR wurde SAS PROC MIXED verwendet, mit eingeschränkter Maximum-Likelihood-Schätzung und unstrukturierter Intra-Patient-Kovarianzstruktur. Die Kenward-Roger-Näherung wurde verwendet, um die Freiheitsgrade des Nenners abzuschätzen und die Standardfehler (SEs) für die Tests auf feste Effekte anzupassen. Wenn dieses Modell nicht konvergierte, sollte stattdessen eine Kovarianzstruktur mit zusammengesetzter Symmetrie verwendet werden.</p> <p>Aus diesem Modell wurden der Mittelwert der Least squares (LS), SE, der Behandlungsunterschied im LS-Mittelwert und das entsprechende 95 %-KI für jeden Zeitpunkt geschätzt. Die im primären Vergleich geschätzte Hauptvariable war die Differenz der mittleren Veränderung der 6MWD zwischen Cipaglucoisidase alfa/Miglustat und Alglucosidase alfa/Placebo von Baseline bis Woche 52, unabhängig davon, ob interkurrente Ereignisse auftraten. Der Signifikanztest basierte auf dem Behandlungsvergleich der LS-Mittelwerte in Woche 52, und nur für diesen Zeitpunkt wurde ein p-Wert angegeben. Geschätzte LS-Mittelwerte (<math>\pm</math> SE) für die Veränderung gegenüber Baseline nach Behandlungsgruppe wurden im Zeitverlauf aufgetragen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die bei 6MWD durchgeführten Sensitivitätsanalysen waren die folgenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nichtparametrische randomisierungsbasierte Kovarianzanalyse der ITT-LOCF-Population in Woche 52 (wenn Shapiro Wilk p-Wert &lt; 0,01)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. MMRM-Analyse, die den Umgang mit interkurrenten Ereignissen beinhaltet</p> <p>3. Kovarianzanalyse (ANCOVA) der PP1-Population</p> <p>4. ANCOVA-Modell für die ITT-LOCF-Population unter Verwendung der 6MWD (% des Vorhersagewerts)</p> <p>5. Randomisierungstest angewendet auf Teststatistiken aus dem ANCOVA-Modell</p> <p><b>Wichtige Sekundäranalysen</b></p> <p>Jeder wichtige sekundäre Endpunkt wurde mithilfe eines ANCOVA-Modells für die ITT-LOCF-Population analysiert. Das Modell wurde für den Baselinewert (als kontinuierliche Kovariate) und den ERT-Status (ERT-naiv versus ERT-vorbehandelt) sowie für das Alter, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht zu Baseline angepasst, um die beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Schätzungen des ANCOVA-Modells (LS-Mittelwerte für jede Behandlungsgruppe, LS-Mittelwertdifferenz, SE der Schätzung, 95 %-KI für die LS-Mittelwertdifferenz und p-Wert für den Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen) wurden bereitgestellt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Die Sensitivitätsanalysen, die für FVC (% des Vorhersagewerts) durchgeführt wurden, waren die folgenden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nichtparametrische randomisierungsbasierte Kovarianzanalyse der ITT-LOCF-Population in Woche 52 (wenn Shapiro Wilk p-Wert &lt; 0,01)</li> <li>2. ANCOVA-Modell, das die Behandlung interkurrenter Ereignisse beinhaltet</li> <li>3. ANCOVA-Modell für die PP2-Population</li> <li>4. ANCOVA-Modell der ITT-LOCF-Population für die Subgruppe von Probanden mit einem FVC-Basiswert (% des Vorhersagewerts) von &lt; 85 % im Vergleich zu ≥ 85 % und MMRM-Analysen der ITT-OBS-Population für die Subgruppe von Probanden mit einem FVC-Basiswert (% des Vorhersagewerts) von &lt; 85 % versus ≥ 85 %</li> <li>5. Randomisierungstest angewendet auf Teststatistiken aus dem ANCOVA-Modell</li> </ol>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Unterstützende Analysen, die zur 6MWD durchgeführt wurden, waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANCOVA in Woche 52 bei der ITT-LOCF-Population</li> <li>• Änderungsrate bei 6MWD basierend auf 12-Monats-Steigungen.</li> </ul> <p>Unterstützende Analysen, die zur FVC (% des Vorhersagewerts) durchgeführt wurden, waren die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMRM-Analyse der ITT-OBS-Population</li> <li>• Änderungsrate der FVC (% des Vorhersagewerts) basierend auf 12-Monats-Steigungen.</li> </ul> <p>Zu den primären und sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkten (s. Punkt 6a dieser Tabelle) wurde eine ergänzende Analyse unter Verwendung einer zusammengesetzten Reaktion auf Patientenebene durchgeführt, um die Interpretation des klinischen Nutzens zu</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																																																												
		unterstützen. In dieser Analyse wurde ein Multi-Domain-Responder-Index definiert, um die Gesamtheit der Evidenz aus den 3 relevanten klinischen Endpunkten (6MWD, FVC (% des Vorhersagewerts) und MMT-Wert der unteren Extremitäten, die bei Patienten mit LOPD betroffen sind), zu erfassen. Das Hauptinteresse für diese Analyse war der Intergruppenvergleich; für den Multi-Domain-Responder-Index-Ansatz gab es keinen intrasubjektiven Vergleich.																																																																												
<b>Resultate</b>																																																																														
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt wurden in die Studie 123 Patienten (95 ERT-vorbehandelte und 28 ERT-naive) aufgenommen und an 62 klinischen Standorten in 24 Ländern behandelt. 117 Probanden schlossen die Studie ab. Insgesamt brachen 5 Patienten im Cipaglucoisidase alfa/Miglustat-Arm und 1 Patient im Alglucoisidase alfa-Arm die Studie ab.</p> <p>Zwei Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip der Alglucoisidase alfa/Placebo-Gruppe zugeteilt, erhielten jedoch nie eine Dosis, da die Genotypisierung die Diagnose von Morbus Pompe nicht bestätigte.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dispositionsstatus</th> <th>Cipaglucoisidase Alfa/Miglustat</th> <th>Alglucoisidase Alfa/Placebo</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Im Screening</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>Ausschluss im Screening</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>85</td> <td>40</td> <td>125</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert aber nicht dosiert</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Abschluss der Studie, n (%) <sup>a</sup></td> <td>80 (94,1)</td> <td>37 (97,4)</td> <td>117 (95,1)</td> </tr> <tr> <td>Vorzeitig abgebrochen, n (%) <sup>a</sup></td> <td>5 (5,9)</td> <td>1 (2,6)</td> <td>6 (4,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grund für vorzeitigen Studienabbruch, n (%) <sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis (UE)</td> <td>0 <sup>b</sup></td> <td>1</td> <td>1 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-follow-up</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anhaltende Nichtkonformität</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Schwangerschaft</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Widerruf der Einwilligung</td> <td>2 (2,4) <sup>c</sup></td> <td>0</td> <td>2 (1,6)</td> </tr> <tr> <td>Sponsor Entscheidung</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Prüfarztes</td> <td>1 (1,2) <sup>d</sup></td> <td>0</td> <td>1 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Verschlechterung des Zustands</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>COVID-19 Pandemie</td> <td>1 (1,2) <sup>e</sup></td> <td>0</td> <td>1 (0,8)</td> </tr> </tbody> </table>	Dispositionsstatus	Cipaglucoisidase Alfa/Miglustat	Alglucoisidase Alfa/Placebo	Gesamt	Im Screening	-	-	130	Ausschluss im Screening	-	-	5	Randomisiert	85	40	125	Randomisiert aber nicht dosiert	0	2	2	Abschluss der Studie, n (%) <sup>a</sup>	80 (94,1)	37 (97,4)	117 (95,1)	Vorzeitig abgebrochen, n (%) <sup>a</sup>	5 (5,9)	1 (2,6)	6 (4,9)	Grund für vorzeitigen Studienabbruch, n (%) <sup>a</sup>				Unerwünschtes Ereignis (UE)	0 <sup>b</sup>	1	1 (0,8)	Lost-to-follow-up	0	0	0	Anhaltende Nichtkonformität	0	0	0	Schwangerschaft	0	0	0	Protokollverletzung	0	0	0	Widerruf der Einwilligung	2 (2,4) <sup>c</sup>	0	2 (1,6)	Sponsor Entscheidung	0	0	0	Entscheidung des Prüfarztes	1 (1,2) <sup>d</sup>	0	1 (0,8)	Tod	0	0	0	Verschlechterung des Zustands	0	0	0	COVID-19 Pandemie	1 (1,2) <sup>e</sup>	0	1 (0,8)
Dispositionsstatus	Cipaglucoisidase Alfa/Miglustat	Alglucoisidase Alfa/Placebo	Gesamt																																																																											
Im Screening	-	-	130																																																																											
Ausschluss im Screening	-	-	5																																																																											
Randomisiert	85	40	125																																																																											
Randomisiert aber nicht dosiert	0	2	2																																																																											
Abschluss der Studie, n (%) <sup>a</sup>	80 (94,1)	37 (97,4)	117 (95,1)																																																																											
Vorzeitig abgebrochen, n (%) <sup>a</sup>	5 (5,9)	1 (2,6)	6 (4,9)																																																																											
Grund für vorzeitigen Studienabbruch, n (%) <sup>a</sup>																																																																														
Unerwünschtes Ereignis (UE)	0 <sup>b</sup>	1	1 (0,8)																																																																											
Lost-to-follow-up	0	0	0																																																																											
Anhaltende Nichtkonformität	0	0	0																																																																											
Schwangerschaft	0	0	0																																																																											
Protokollverletzung	0	0	0																																																																											
Widerruf der Einwilligung	2 (2,4) <sup>c</sup>	0	2 (1,6)																																																																											
Sponsor Entscheidung	0	0	0																																																																											
Entscheidung des Prüfarztes	1 (1,2) <sup>d</sup>	0	1 (0,8)																																																																											
Tod	0	0	0																																																																											
Verschlechterung des Zustands	0	0	0																																																																											
COVID-19 Pandemie	1 (1,2) <sup>e</sup>	0	1 (0,8)																																																																											

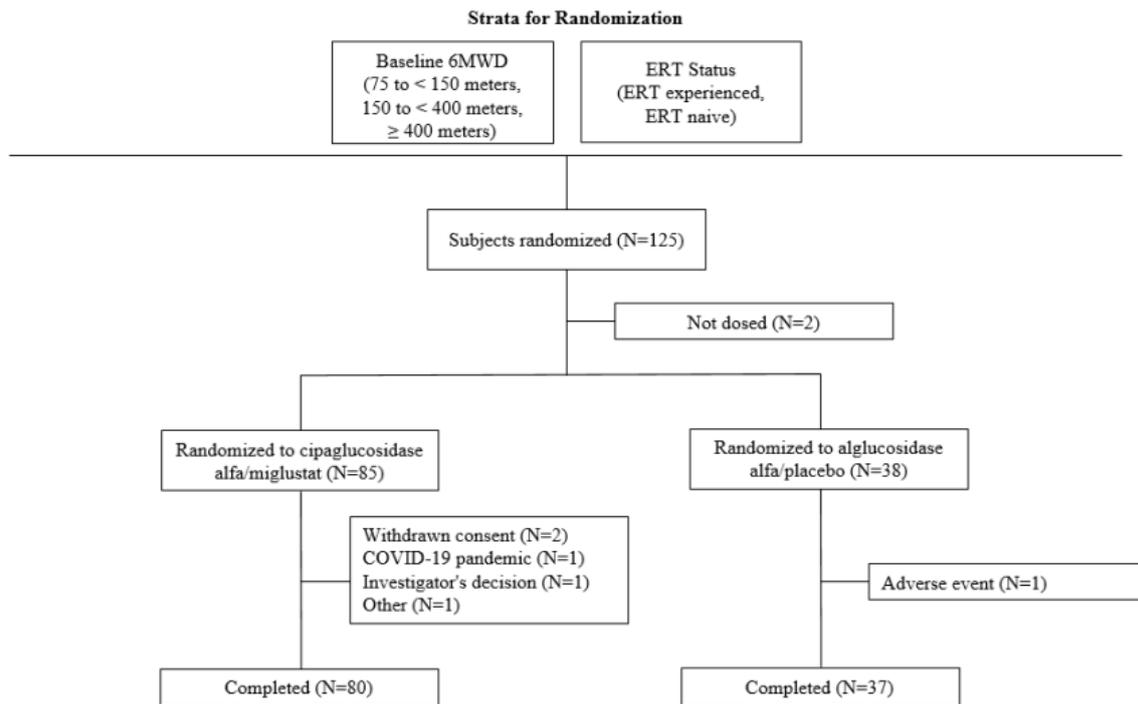
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation			
		Andere	1 (1,2) <sup>f</sup>	0	1 (0,8)
		<p><sup>a</sup> Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe für die Intent-to-Treat-Population, die aus allen randomisierten Probanden bestand, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhielten.</p> <p><sup>b</sup> Drei Probanden brachen die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa/Miglustat aufgrund von UEs ab: Covid-19-bedingte Pneumonie („Sonstige“ war als Grund angekreuzt), IAR („Widerruf der Einwilligung durch den Probanden“ wurde als Grund angekreuzt) und IAR („Entscheidung des Prüfarztes“ wurde als Begründung angekreuzt)</p> <p><sup>c</sup> Ein Patient widerrief seine Einwilligung aufgrund einer IAR, die zu einem anaphylaktischen Ereignis führte; Ein Patient zog seine Zustimmung zurück</p> <p><sup>d</sup> aufgrund von IAR ausgeschlossen</p> <p><sup>e</sup> rief die Einwilligung zurück</p> <p><sup>f</sup> wegen Covid-19-bedingter Lungenentzündung abgebrochen</p>			
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 125 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 123 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation</p> <p>c) 123 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt</p>			
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Von den 5 Patienten in der Cipagluco­sidase alfa/Miglustat-Gruppe, die die Behandlung abbrachen, brachen 3 Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab:</p> <p>Ein Patient brach wegen eines SUE einer COVID-19-bedingten Lungenentzündung ab</p> <p>Ein Patient widerrief seine Einwilligung aufgrund eines SUE (IAR/anaphylaktisches Ereignis)</p> <p>Ein Patient wurde aufgrund einer IAR/Schüttelfrost ausgeschlossen</p> <p>Zwei Patienten wurden aufgrund der COVID-19-Pandemie ausgeschlossen (Ein Patient wollte aufgrund der COVID-19-Pandemie das Studienzentrum zur Infusion nicht besuchen); und ein Patient widerrief seine Einwilligung, weil er nicht zum Studienzentrum reisen wollte)</p> <p>Ein Patient in der Alglucosidase alfa/Placebo-Gruppe brach die Studie aufgrund eines UE (zerebrovaskulärer Zwischenfall) ab</p>			

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Patienten, die diese Studie abgeschlossen hatten, hatten die Möglichkeit, an einer Open-Label-Verlängerungsstudie mit Ciplaglusidase alfa/Miglustat unter einem separaten Protokoll teilzunehmen.  Aufnahme des ersten Patienten: 03.12.2018 Studienabschluss des letzten Patienten: 15.12.2020
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Abschluss der Studie: 17.05.2021

**a: nach CONSORT 2010.**

6MWD: 6-Minute Walk Distance (6-Minuten Gehstrecke); 6MWT: 6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest); ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé; COVID-19: Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung 2019); DMA: Danish Medicines Agency; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ERT: Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie); ET: Early Termination; FDA: Food and Drug Agency; FSS: Fatigue Severity Scale; FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GAA: acid  $\alpha$ -glucosidase (saure  $\alpha$ -Glucosidase); GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair (Gang, Treppen, Gowers Manöver, Stuhl); i.v.: intravenös; IAR: Infusion Associated Reactions (infusionsbedingte Reaktionen); ICF: Informed Consent Form (Einwilligungserklärung); IEB: Independent Ethics Board; IRB: Institutional Review Board (institutioneller Prüfungsausschuss); ITT: Intent-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; LOPD: Late onset Pompe disease (spät einsetzender Morbus Pompe); LS: least squares; MEP: maximal expiratory pressure; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MMT: Manual Muscle Test (Manueller Muskelfunktionstest); OBS-Population: Population, die alle verfügbaren, beobachteten Daten ohne Imputation fehlender Daten in Woche 52 enthält; PD: Pharmakodynamik; PGIC: Physician's Global Impression of Change; PK: Pharmakokinetik; PP1: Per-Protokoll-Population 1; PROMIS: Patient-reported Outcomes Measurement Information System; OMT: Quantitativer Muskeltest; REB: Research Ethics Board; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity; SAP: Statistical Analysis Plan; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SE: Standard Error (Standardfehler); SGIC: Subject's Global Impression of Change; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



6MWD: 6-Minute Walk Distance; AE: Adverse event; COVID-19: Coronavirus disease 2019; ERT: Enzyme Replacement Therapy

Quelle: [4]

Abbildung 4-3: Patientenfluss der PROPEL-Studie

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

## Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für PROPEL-Studie

Studie: \_\_\_\_\_

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht vom 17.05.2021 inkl. Appendices [4]	A

## A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

## Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die PROPEL-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral erstellt und verwaltet. Die Patienten wurden auf die beiden Behandlungsarme Cipaglucoisidase alfa/Miglustat und Alglucoisidase alfa/Placebo mit einem Zuteilungsverhältnis von 2 : 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: 6MWD zu Baseline ( $\geq 75 - < 150$  m,  $\geq 150 - < 400$  m,  $\geq 400$  m) und ERT-Status (naiv;

vorbehandelt). Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Todesfälle

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: 6MWD****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „6MWD“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: FVC****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „FVC“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: MMT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MMT“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: QMT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „QMT“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: PROMIS****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PROMIS“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: GSGC****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „GSGC“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: TUG****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „TUG“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: R-PAct****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „R-PAct“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: EQ-5D-VAS****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: SGIC****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SGIC“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

**Endpunkt: Sicherheit****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**• Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs**

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.