

# Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-79

Version: 1.0

Stand: 27.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1668

DOI: 10.60584/A23-79

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.08.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-79

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-79>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-79>.

### **Schlagwörter**

Cipaglucosidase alfa, Miglustat, Glykogenspeicherkrankheit Typ II, Nutzenbewertung, NCT03729362

### **Keywords**

Cipaglucosidase alfa, Miglustat, Glycogen Storage Disease Type II, Benefit Assessment, NCT03729362

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marina Woeste
- Merlin Bittlinger
- Charlotte Guddat
- Simone Heß
- Maximilian Kind
- Christopher Kunigkeit
- Ana Liberman
- Katrin Nink

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

CipaglucoSIDase alfa ist eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease [LOPD]).

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs CipaglucoSIDase alfa (in Kombination mit Miglustat) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.19
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.19
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.32
I 4.3 Ergebnisse .....	I.33
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.40
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.42
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.42
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.45
I 6 Literatur .....	I.48
I Anhang A Suchstrategien.....	I.51
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.52
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.55

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat.....	I.5
Tabelle 3: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat.....	I.11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa .....	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo.....	I.18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.32
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo...	I.34
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.36
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa.....	I.43
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa .....	I.46
Tabelle 16: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.47
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo.....	I.52
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.54
Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo .....	I.54

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWT	6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSGC	Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair
IAR	infusion-associated reaction
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation carried forward
LOPD	late-onset Pompe disease
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MRC	Medical Research Council
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-PAct	Rasch-built Pompe-specific Activity
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGIC	Subject's Global Impression of Change
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TUG	Timed Up and Go
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cipaglucosidase alfa (in Kombination mit Miglustat) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat (im Folgenden Cipaglucosidase alfa + Miglustat) im Vergleich mit Alglucosidase alfa als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease [LOPD]).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cipaglucosidase alfa + Miglustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	Alglucosidase alfa <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden. GAA: saure $\alpha$ -Glucosidase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LOPD: late-onset Pompe disease	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### Studienpool und Studiendesign

#### Studie PROPEL

Für die Nutzenbewertung wird die Studie PROPEL herangezogen. Die Studie PROPEL ist eine doppelblinde RCT zu Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat im Vergleich mit Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform (LOPD).

Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten die Diagnose des LOPD zum Screening mittels Genotypisierung des kodierenden Gens der sauren  $\alpha$ -Glucosidase bestätigt werden. Alle Patientinnen und Patienten mussten beim Screening ein Körpergewicht  $\geq 40$  kg sowie eine forcierte Vitalkapazität (FVC) im Sitzen  $\geq 30$  % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (National Health and Nutrition Examination Survey III) aufweisen. Patientinnen und Patienten, die im Wachzustand  $> 6$  Stunden pro Tag eine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung benötigten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten für die Patientin bzw. den Patienten zwei nach Einschätzung der Prü­färztin bzw. des Prü­farztes valide 6-Minuten-Gehtests (6MWT) vorliegen, wobei die zurückgelegte Distanz  $\geq 75$  m und  $\leq 90$  % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (basierend auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht) betragen musste. Die Patientinnen und Patienten konnten therapienaiv oder mit Enzymersatztherapie (Alglucosidase alfa) vorbehandelt sein.

Insgesamt wurden 125 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa + Miglustat ( $n = 85$ ) oder Alglucosidase alfa + Placebo ( $n = 40$ ) randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Alglucosidase alfa gemäß den Vorgaben der Fachinformation, in Kombination mit Placebo. Die Behandlung erfolgte über 52 Wochen. In beiden Studienarmen war die Anwendung nicht medikamentöser Begleitbehandlungen (einschließlich Physio- und Ergotherapie) möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie PROPEL war die Änderung der im 6MWT zurückgelegten Distanz zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROPEL nicht erhoben.

Der vom pU vorgelegte finale Datenschnitt vom 15.12.2020 erfolgte zu dem Zeitpunkt, als die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die Studie beendet hatte.

### **Verzerrungspotenzial**

Für den Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair (GSGC) Gesamtwert gehen 15 % vs. 18 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm nicht in die Analyse (Kovarianzanalyse [ANCOVA]) ein, zudem wurde für 15 % vs. 13 % der Patientinnen und Patienten der Wert zu Woche 52 Last Observation carried forward (LOCF)-ersetzt. Für den Endpunkt motorische Funktion erhoben mittels GSGC (ANCOVA) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse daher als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten wird jeweils als niedrig bewertet.



## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Körperliche Belastbarkeit (6MWT)*

Für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit (6MWT) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Motorische Funktion (GSGC)*

Für den Endpunkt motorische Funktion (GSGC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function)*

Für den Endpunkt körperliche Funktion (Rasch-built Pompe-specific Activity [R-PAct], Patient Reported Outcome Measurement Information System [PROMIS] Physical Function) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Fatigue (PROMIS Fatigue), Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)*

Für die Endpunkte Fatigue (PROMIS Fatigue), Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC), Atemanstrengung (SGIC), Muskelkraft (SGIC), Muskelfunktion (SGIC), Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC), Muskelschmerzen (SGIC)*

Für die Endpunkte allgemeines körperliches Wohlbefinden, Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, Muskelschmerzen (jeweils Subject's Global Impression of Change [SGIC]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC)*

Für den Endpunkt Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa.

*Energielevel (SGIC)*

Für den Endpunkt Energielevel (SGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa.

*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Nebenwirkungen***

*SUEs*

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Infusionsbedingte Reaktionen (UEs, SUEs)*

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs und SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

## **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Insgesamt zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa: Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. In der Studie PROPEL wurden weitere patientenberichtete Endpunkte erhoben, für die jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Dies betrifft insbesondere die Erhebung der Symptomatik mit mehreren PROMIS-Instrumenten zu den Endpunkten körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten. Dabei wird etwa im PROMIS-Instrument zur körperlichen Funktion diese durch insgesamt 20 Fragen erfasst. Auch mit dem R-PAct wurde die körperliche Funktion der Patientin oder des Patienten über 18 Fragen erhoben, während mittels SGIC die Fähigkeit, sich zu bewegen, nur über eine einzelne Frage erhoben wurde. Im PROMIS-Fragebogen zur Fatigue (Short Form: 8 Fragen) spiegeln sich ebenfalls patientenberichtete Aspekte zum Energielevel wider, die im SGIC nur über eine Frage abgebildet werden. Ohne geeignete Analysen zu den mittels PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik nicht möglich. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend ist in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (LOPD) der Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cipaglucosidase alfa + Miglustat.

Tabelle 3: Cipaglucosidase alfa + Miglustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	Alglucosidase alfa <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. In die Studie PROPEL wurden Patientinnen und Patienten mit FVC im Sitzen <math>\geq 30\%</math> eingeschlossen, die im 6MWT <math>\geq 75</math> m und <math>\leq 90\%</math> des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene erreichten, und im Wachzustand keine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung <math>&gt; 6</math> Stunden pro Tag benötigten. Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit schwererer Beeinträchtigung der Lungenfunktion und körperlichen Belastbarkeit übertragen werden können.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: forcierte Vitalkapazität; GAA: saure <math>\alpha</math>-Glucosidase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LOPD: late-onset Pompe disease</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat (im Folgenden Cipagluco­sidase alfa + Miglustat) im Vergleich mit Algluco­sidase alfa als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease [LOPD]).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	Algluco­sidase alfa <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden. GAA: saure $\alpha$ -Glucosidase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LOPD: late-onset Pompe disease	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cipagluco­sidase alfa (Stand zum 16.05.2023)
- bibliografische Recherche zu Cipagluco­sidase alfa (letzte Suche am 16.05.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cipagluco­sidase alfa (letzte Suche am 16.05.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cipagluco­sidase alfa (letzte Suche am 16.05.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cipagluco­sidase alfa (letzte Suche am 14.08.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register­einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
ATB200-03 (PROPEL <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie PROPEL herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucoaldase alfa + Miglustat vs. Alglucoaldase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
PROPEL	RCT, doppelblind	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit LOPD mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bestätigter Diagnose gemäß GAA-Genotypisierung zum Screening</li> <li>▪ Enzymersatztherapie-Status <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ naiv<sup>b</sup> oder</li> <li>▫ vorbehandelt<sup>c</sup></li> </ul> </li> </ul>	Cipaglucoaldase alfa + Miglustat (N = 85) Alglucoaldase alfa + Placebo (N = 40 <sup>d</sup> )	Screening: ≤ 30 Tage <sup>e</sup>  Behandlung: 52 Wochen <sup>f</sup>  Nachbeobachtung: 30 Tage	62 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Bosnien, Herzegowina, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Slowenien, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  12/2018–12/2020	primär: Änderung der im 6MWT zurückgelegten Distanz zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucoaldase alfa + Miglustat vs. Alglucoaldase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientin / Patient erhielt nie eine Enzyersatztherapie, weder als Prüfpräparate noch als kommerziell verfügbare Enzyersatztherapie</p> <p>c. definiert als derzeitige Standard-Enzyersatztherapie (Alglucoaldase alfa) in der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Behandlungsschema (d. h. 20 mg/kg alle 2 Wochen) für ≥ 24 Monate</p> <p>d. 2 der 40 in den Vergleichsarm randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten keine Dosis der Studienmedikation, da die Genotypisierung die Diagnose von Morbus Pompe nicht bestätigte, und wurden daher vom pU aus allen Analysen ausgeschlossen</p> <p>e. Die Screening-Visiten fanden über ≥ 2 Tage statt, um wiederholte Messungen des 6MWT und der Lungenfunktion (z. B. FVC) zu ermöglichen.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die Visiten aufgrund COVID-19-bedingter Quarantäne, Reisebeschränkungen, und Infektionsrisiko verpassten, konnten länger als 12 Monate in der Studie eingeschlossen sein. Patientinnen und Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, hatten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen und Cipaglucoaldase alfa + Miglustat zu erhalten.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: forcierte Vitalkapazität; GAA: saure α-Glucoaldase; LOPD: late-onset Pompe disease; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						



Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
PROPEL	<p>Cipagluco­sidase alfa 20 mg/kg i. v.<sup>a</sup> alle 2 Wochen</p> <p>+ Miglustat oral<sup>b</sup>, gewichtsabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 40 bis &lt; 50 kg: 195 mg (3 Kapseln)</li> <li>▪ ≥ 50 kg: 260 mg (4 Kapseln)</li> </ul>	<p>Algluco­sidase alfa 20 mg/kg i. v.<sup>a</sup> alle 2 Wochen</p> <p>+ Placebo oral<sup>b</sup>, gewichtsabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 40 bis &lt; 50 kg: 3 Kapseln</li> <li>▪ ≥ 50 kg: 4 Kapseln</li> </ul>
<p><b>erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enzymersatztherapie (Algluco­sidase alfa)</li> </ul> <p><b>nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prüfpräparat oder pharmakologische Therapie zur Behandlung von Morbus Pompe (ausgenommen Algluco­sidase alfa) innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der Therapie / Behandlung, je nachdem, was länger war, vor Tag 1 oder es wurde erwartet, dass dies während der Studie der Fall ist</li> <li>▪ innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1: Miglitol, Miglustat, Acarbose, Voglibose</li> <li>▪ Gentherapie zur Behandlung von Morbus Pompe</li> <li>▪ Verwendung einer invasiven oder nichtinvasiven Atemunterstützung im Wachzustand für &gt; 6 Stunden pro Tag</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anwendung nicht medikamentöser Therapien (einschließlich Physio- und Ergotherapie) war möglich</li> </ul>		
<p>a. als 4-stündige i. v. Infusion; nach 6 Monaten der Studienteilnahme war es – sofern keine infusionsbedingten Reaktionen auftraten – möglich, die Studienmedikation zu Hause zu erhalten (mit Ausnahme von Ländern bzw. Zentren, in denen die Gabe von Algluco­sidase alfa für die Anwendung im Krankenhaus vorbehalten ist)</p> <p>b. Einnahme jeweils 1 Stunde vor Infusionsbeginn mit Cipagluco­sidase alfa bzw. Algluco­sidase alfa</p> <p>i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie PROPEL ist eine doppelblinde RCT zu Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat im Vergleich mit Algluco­sidase alfa in Kombination mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe der späten Verlaufsform (LOPD).

Für den Studieneinschluss musste bei den Patientinnen und Patienten die Diagnose des LOPD zum Screening mittels Genotypisierung des kodierenden Gens der sauren  $\alpha$ -Glucosidase bestätigt werden. Alle Patientinnen und Patienten mussten beim Screening ein Körpergewicht  $\geq 40$  kg sowie eine forcierte Vitalkapazität (FVC) im Sitzen  $\geq 30$  % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (National Health and Nutrition Examination Survey III) aufweisen. Patientinnen und Patienten, die im Wachzustand > 6 Stunden pro Tag eine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung benötigten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten für die Patientin bzw. den Patienten zwei nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfärztes valide 6-Minuten-Gehtests (6MWT) vorliegen, wobei die zurückgelegte Distanz  $\geq 75$  m und  $\leq 90$  % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (basierend auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht [7]) betragen musste. Die

Patientinnen und Patienten konnten therapienaiv oder mit einer Enzy­mersatztherapie (Alglucosidase alfa) vorbehandelt sein.

Insgesamt wurden 125 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa + Miglustat (n = 85) oder Alglucosidase alfa + Placebo (n = 40) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn (75 bis < 150 m vs. 150 bis < 400 m vs. ≥ 400 m) und dem Enzy­mersatztherapie-Status (naiv vs. vorbehandelt).

Die Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat im Interventionsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [8]. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten Alglucosidase alfa gemäß den Vorgaben der Fachinformation [9], in Kombination mit Placebo. Die Behandlung erfolgte über 52 Wochen. In beiden Studienarmen war die Anwendung nicht medikamentöser Begleitbehandlungen (einschließlich Physio- und Ergotherapie) möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie PROPEL war die Änderung der im 6MWT zurückgelegten Distanz zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROPEL nicht erhoben.

Der vom pU vorgelegte finale Datenschnitt vom 15.12.2020 erfolgte zu dem Zeitpunkt, als die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die Studie beendet hatte.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristikum</b> <b>Kategorie</b>	<b>Cipagluco­sidase alfa</b> <b>+ Miglustat</b> <b>N<sup>a</sup> = 85</b>	<b>Alglucosidase alfa +</b> <b>Placebo</b> <b>N<sup>a</sup> = 38</b>
<b>PROPEL</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	48 (13)	45 (13)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	47 / 53
Region, n (%)		
Nord- / Südamerika	26 (31 <sup>b</sup> )	15 (39 <sup>b</sup> )
Europa	43 (51 <sup>b</sup> )	12 (32 <sup>b</sup> )
Asien-Pazifik	16 (19 <sup>b</sup> )	11 (29 <sup>b</sup> )
Alter bei Diagnose, [Jahre], MW (SD)	40 (14)	37 (15)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Cipaglucosidase alfa + Miglustat N <sup>a</sup> = 85	Alglucosidase alfa + Placebo N <sup>a</sup> = 38
Enzymersatztherapie-Status, n (%)		
naiv	20 (24)	8 (21)
vorbehandelt	65 (76 <sup>b</sup> )	30 (79)
Alter bei 1. Dosis einer Enzymersatztherapie [Jahre] <sup>c</sup> , MW (SD)	41 (13)	39 (15)
Dauer der Enzymersatztherapie [Jahre] <sup>c</sup> , MW (SD)	7 (3)	7 (4)
Verwendung von Hilfsmitteln zu Studienbeginn, n (%)	17 (20)	11 (29)
Anamnese mit Stürzen, n (%)	44 (52)	17 (45)
im 6MWT zurückgelegte Distanz [Meter] <sup>d</sup> , MW (SD)	358 (112)	350 (120)
im 6MWT zurückgelegte Distanz <sup>d</sup> , n (%)		
≥ 75 bis < 150 m	4 (5)	4 (11)
≥ 150 bis < 400 m	55 (65)	22 (58)
≥ 400 m	26 (31)	12 (32)
forcierte Vitalkapazität (FVC) [% des Vorhersagewerts] im Sitzen <sup>d</sup> , MW (SD)	71 (20)	70 (21)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>e</sup>	5 (6)	1 (3)
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Für den Interventionsarm entspricht dies der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten. 2 der 40 in den Vergleichsarm randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten keine Dosis der Studienmedikation, da die Genotypisierung die Diagnose von Morbus Pompe nicht bestätigte, und wurden daher vom pU aus allen Analysen ausgeschlossen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. bezogen auf mit Enzymersatztherapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten: Interventionsarm N = 65, Vergleichsarm N = 30</p> <p>d. Mittelwert der letzten beiden Werte, die am oder vor dem Tag der ersten Dosis ermittelt wurden</p> <p>e. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Widerruf der Einwilligung (2 vs. 0), Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes (1 vs. 0), COVID-19-Pandemie (1 vs. 0), UEs (0 vs. 1), andere (1 vs. 0)</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; FVC: forcierte Vitalkapazität; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Hinsichtlich der Region besteht eine Imbalance zwischen den Behandlungsarmen: Im Interventionsarm wurden 51 % der Patientinnen und Patienten in

Europa eingeschlossen. Im Vergleichsarm stammen hingegen 32 % der Patientinnen und Patienten aus Europa.

Die Patientinnen und Patienten waren zu Studienbeginn im Mittel 48 bzw. 45 Jahre alt, bei Diagnosestellung des Morbus Pompe im Mittel 40 bzw. 37 Jahren alt. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Studienarme war nahezu ausgeglichen und zwischen den Studienarmen hinreichend vergleichbar. Knapp 80 % der Patientinnen und Patienten war mit einer Enzyersatztherapie vorbehandelt.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cipaglusosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
PROPEL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PROPEL als niedrig eingestuft.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anhand der Kriterien Alter, Abstammung, Krankheitsdauer und -schwere (über im 6MWT zurückgelegte Distanz und FVC) bewertet worden sei. Der pU führt aus, dass die Studie PROPEL an 62 Standorten in 24 Ländern durchgeführt wurde, darunter in Deutschland und eine repräsentative Patientenpopulation für diese seltene Erkrankung zeige. Es könne daher laut pU von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Endpunkte erhoben mittels Funktionstests
    - körperliche Belastbarkeit, erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
    - motorische Funktion, erhoben mittels Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair (GSGC) Test
  - Patientenberichtete Endpunkte
    - erhoben mittels Rasch-built Pompe-specific Activity (R-PAct)
      - körperliche Funktion
    - erhoben mittels Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS)
      - körperliche Funktion (PROMIS Physical Function)
      - Fatigue (PROMIS Fatigue)
      - Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)
      - Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)
    - erhoben mittels Subject's Global Impression of Change (SGIC)
      - allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC)
      - Atemanstrengung (SGIC)
      - Muskelkraft (SGIC)
      - Muskelfunktion (SGIC)
      - Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC)
      - Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC)
      - Energielevel (SGIC)
      - Muskelschmerzen (SGIC)
    - erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D

- Gesundheitszustand
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - infusionsbedingte Reaktionen (UEs, SUEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo

Studie	Endpunkte																				
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Körperliche Belastbarkeit (6MWT)	Motorische Funktion (GSGC)	Körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function)	Fatigue (PROMIS Fatigue)	Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)	Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)	Allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC)	Atemanstrengung (SGIC)	Muskelkraft (SGIC)	Muskelfunktion (SGIC)	Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC)	Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC)	Energielevel (SGIC)	Muskelschmerzen (SGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>b</sup> (UEs, SUEs)	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>
PROPEL	j	j	j	n <sup>d</sup>	n <sup>d</sup>	n <sup>d</sup>	n <sup>d</sup>	j	j	j	j	j	j	j	j	j	n <sup>e</sup>	j	j	j	n
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.                      b. betrachtet werden die in der Studie erhobenen „infusion-associated reactions (IARs)“; Erläuterungen siehe nachfolgenden Text                      c. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.                      d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text                      e. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GSGC: Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair; IAR: infusion-associated reaction; j: ja; n: nein; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity; SGIC: Subject's Global Impression of Change; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																					

**Anmerkung zu vom pU vorgelegten Analysen**

**Sensitivitätsanalysen des pU**

In der Studie PROPEL wurde nach Datenbankschluss 1 Patient im Vergleichsarm identifiziert, dessen Wert im 6MWT durch Verwendung eines anabolen Steroid-Prüfpräparats (Ostarin) vor Studieneinschluss möglicherweise beeinträchtigt war und der angab beim 6MWT sowie den Lungenfunktionstests absichtlich unterdurchschnittliche Leistungen erbracht zu haben, um Zugang zur Studie zu erhalten.

Der pU führt daher Sensitivitätsanalysen durch, in denen die Ergebnisse dieses Patienten ausgeschlossen werden. Bei den patientenrelevanten Endpunkten, für die entsprechende

Sensitivitätsanalysen vorliegen (körperliche Belastbarkeit [6MWT], motorische Funktion [GSGC], Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]), zeigen sich zwischen den Ergebnissen der Auswertung mit bzw. ohne diesen Patienten keine Unterschiede hinsichtlich Signifikanz und Relevanz. Da es sich außerdem lediglich um 1 Patienten handelt, werden die Analysen für die Population inklusive dieses 1 Patienten für die vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität***

#### *Betrachtung der Verschlechterung bei den Responderanalysen relevant für Nutzenbewertung*

Der pU legt im Dossier für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität Responderanalysen jeweils zu einer Verbesserung und Verschlechterung sowie z. T. zu keiner Veränderung vor. Gemäß europäischem Konsensus-Papier zur Enzyersatztherapie bei Erwachsenen mit Morbus Pompe [10] ist das Ziel der Therapie eine Stabilisierung oder Verbesserung insbesondere der motorischen und respiratorischen Funktion bei insgesamt progressivem Verlauf der Erkrankung. Bei einer Patientin oder einem Patienten, die / der dieses Therapieziel erreicht, zeigt sich demzufolge keine Verschlechterung. Im Hinblick auf das Therapieziel in der vorliegenden chronischen, progredienten Erkrankung und die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Verschlechterung als geeignete Operationalisierung betrachtet. Eine Verschlechterung bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten das Therapieziel einer Stabilisierung oder Verbesserung nicht erreicht haben.

#### *Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 relevant für die Nutzenbewertung*

In Modul 4 A beschreibt der pU, dass er für alle Responderanalysen – mit Ausnahme der mittels SGIC erhobenen Endpunkte – den Auswertungszeitraum bis Woche 52 betrachtet. Eine Patientin oder ein Patient wird in den Analysen des pU somit als Responder gewertet, wenn sie oder er zu (irgend-)einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Verschlechterung aufweist. In der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung ist jedoch die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt relevant (d. h. in der Studie PROPEL Studienende zu Woche 52). Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 liegen jedoch nur für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte vor. Für diese Endpunkte werden die vorliegenden Auswertungen zu Woche 52 herangezogen. Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität werden dagegen die vom pU vorgelegten MMRM- bzw. ANCOVA-Analysen der Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn herangezogen, sofern verwertbare Analysen vorhanden sind.

#### *Last-Observation-carried-forward(LOCF)-Ersetzung des pU bei Responderanalysen*

In den Responderanalysen zu den mittels GSGC, R-PAct, PROMIS, SGIC und EQ-5D VAS erhobenen Endpunkten wurden fehlende Werte laut pU mittels Last Observation carried forward (LOCF) ersetzt. Basierend auf den Rückläufen, die für die verschiedenen Instrumente pro Erhebungszeitpunkt vorliegen, ist davon auszugehen, dass es jeweils Patientinnen und



Patienten gab, für die zu keinem Erhebungszeitpunkt eine Erhebung vorliegt. Für diese Patientinnen und Patienten ist eine LOCF-Ersetzung nicht möglich. Laut pU sind jedoch in jeder seiner vorgelegten Responderanalysen jeweils alle Patientinnen und Patienten eingegangen. Es ist unklar, wie bei Patientinnen und Patienten ohne jegliche Erhebung eine Ersetzung durch den pU vorgenommen wurde. Für die mittels GSGC erhobene motorische Funktion und die mittels R-PAct erhobene körperliche Funktion ist davon auszugehen, dass der Anteil dieser Patientinnen und Patienten mit unklarer Ersetzung relevant (jeweils > 10 %) ist, was bei den entsprechenden Auswertungen – unabhängig von weiteren nachfolgend beschriebenen Einschränkungen – zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit führt. Bei den anderen Endpunkten ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unklarer Ersetzung höchstens gering, sodass dies ohne Konsequenz bleibt.

### **Anmerkung zu eingeschlossenen Endpunkten**

#### ***Körperliche Belastbarkeit erhoben mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT)***

Der Verlust der Gehfähigkeit bzw. der körperlichen Belastbarkeit durch die fortschreitende Muskelschwäche stellt ein häufiges Symptom bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit (Distanz, die die Patientin bzw. der Patient innerhalb von 6 Minuten zurücklegen kann [11]) und wird als relevant für die vorliegende Bewertung angesehen. Der 6MWT wurde in der Studie PROPEL jeweils zum Screening und in Woche 12, 26, 38 und 52 bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch durchgeführt. Die Patientin bzw. der Patient wurde angewiesen, 6 Minuten lang so weit wie möglich auf einer ebenen Fläche zu gehen (nicht zu rennen oder zu joggen). Die Verwendung eines Hilfsmittels (z. B. Stock, Gehhilfe oder Rollator) zur Durchführung des 6MWT war erlaubt. Die Patientin bzw. der Patient musste dann bei allen nachfolgenden Tests dieselbe Gehhilfe benutzen.

#### ***Für die Nutzenbewertung herangezogene Analyse***

Für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit erhoben mittels 6MWT führt der pU für das Dossier Responderanalysen (Verbesserung, keine Veränderung und Verschlechterung) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52 durch, für die er auf die prozentuale Änderung gegenüber Studienbeginn das Responsekriterium 6 % (präspezifiziert) sowie 7 % (post hoc spezifiziert) anwendet. Unabhängig davon, dass Responderanalysen zum Auswertungszeitraum bis Woche 52 in der vorliegenden Indikation nicht relevant sind (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“), legt der pU keine geeigneten Informationen vor, aus denen sich die Patientenrelevanz der von ihm vorgelegten Responsekriterien in der vorliegenden Situation ableiten lässt. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum 6MWT werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Der pU legt zudem für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit erhoben mittels 6MWT eine Auswertung der Änderung im Vergleich zu Studienbeginn mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM; präspezifiziert) zu Woche 52 vor. Das MMRM beinhaltet die Variablen „Visite“, d. h. die geplante Visite wird für die Modellierung verwendet. Bei dieser Art der Auswertung kann es grundsätzlich durch zeitlich verschobene Erhebungen, die jedoch der geplanten Visite zugewiesen werden, zu einer Verzerrung kommen. Der pU äußert sich in Modul 4 A hierzu nicht. Im EPAR [12] liegen jedoch detaillierte Angaben zu verschobenen Erhebungen vor. Auch wenn es sich zum Teil um deutlich verschobene Erhebungen handelt, ist ihr Anteil insgesamt als gering einzustufen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat zudem im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Cipaglucosidase alfa für den 6MWT eine Auswertung angefordert [12], bei der anstatt der geplanten Visite der tatsächliche Erhebungszeitpunkt im MMRM-Modell verwendet wird. Zwischen den Ergebnissen beider Modellierungen zeigt sich kein relevanter Unterschied. Auch wenn grundsätzlich ein Modell, in das die tatsächlichen Erhebungszeitpunkte eingehen, zu bevorzugen ist, kann für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Datensituation die vom pU im Dossier vorgelegte MMRM-Analyse herangezogen werden.

### **Motorische Funktion**

#### *Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair (GSGC) Test*

Der GSGC Test kombiniert die Funktionstests Gang (Gait [G]), Treppensteigen (Stairs [S]), Gowers Manöver (G) und Aufstehen vom Stuhl (Chair [C]) [13]. Die Ausführung der 4 Tests wurde in der Studie PROPEL durch geschultes Prüfpersonal qualitativ bewertet. Zusätzlich wurde jeweils auch die Zeit gemessen, die die Patientin bzw. der Patient benötigt, um die einzelnen Tests zu absolvieren. Die Tests wurden in der Studie PROPEL jeweils zum Screening und in Woche 12, 26, 38 und 52 bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch durchgeführt.

Beim Gang (G) Test legt die Patientin bzw. der Patient eine Distanz von 10 m zurück. Die qualitative Bewertung der Ausführung erfolgt anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei 1 für einen „normalen Gang“ und 7 für „auf den Rollstuhl angewiesen“ steht.

Mit dem Treppensteigen (S) Test wird die Fähigkeit, Treppen (4 Stufen) zu steigen, untersucht. Die qualitative Bewertung der Ausführung erfolgt anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei 1 bedeutet, dass die Patientin bzw. der Patient „ohne Unterstützung Treppen steigen“ konnte und 7 für „nicht in der Lage, Treppen zu steigen“ steht.

Während des Gower Manövers muss die Patientin bzw. der Patient aus einer liegenden Position in eine stehende Position gelangen. Die qualitative Bewertung der Ausführung erfolgt anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei 1 bedeutet, dass der Test „normal“ ausgeführt werden konnte und 7, dass die Patientin bzw. der Patient „nicht in der Lage war, aufzustehen“.

Die Fähigkeit von einem Stuhl aufzustehen wird mittels Chair (C) Test untersucht. Die qualitative Bewertung der Ausführung erfolgt anhand einer 6-Punkte-Skala, wobei 1 bedeutet, dass der Test „normal“ ausgeführt werden konnte und 6, dass es für die Patientin bzw. den Patienten „nicht möglich“ war aufzustehen.

Der GSGC Test ist ein in der vorliegenden Indikation verwendetes Instrument, das ein detailliertes Bild der motorischen Funktion über die Messung von 4 wichtigen motorischen Leistungen (Gehen, Treppensteigen, Gowers Manöver, Aufstehen von einem Stuhl) liefert [13]. Das Instrument wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen, und der GSGC Gesamtwert betrachtet. Für den GSGC Gesamtwert werden die Werte aus der qualitativen Bewertung der 4 einzelnen Tests addiert, sodass der GSGC Gesamtwert Werte von 4 (bester Wert) bis 27 (schlechtester Wert) annehmen kann. Die Zeit geht nicht in den Gesamtwert ein und wird ergänzend dargestellt.

Es besteht jedoch eine Unsicherheit, welche Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind. Gemäß Studienplanung sollte ein Test nicht durchgeführt werden, wenn es für die Patientin bzw. den Patienten nicht sicher war, diesen ohne ein Hilfsmittel (z. B. Gehstock) durchzuführen. Der Grund sollte dann dokumentiert werden. Jedoch beinhaltet die Bewertung z. B. beim Gang (G) Test auch die Bewertungsoption, dass die Patientin oder der Patient nur mit einem Hilfsmittel gehen kann. Daher ist unklar, ob Patientinnen und Patienten, die für die Testdurchführung auf Hilfsmittel angewiesen waren, in die Auswertungen eingegangen sind (zu fehlenden Werten siehe Abschnitt I 4.2).

#### *Timed Up and Go (TUG) Test*

Mittels TUG Test wird die Zeit gemessen, die eine Patientin bzw. ein Patient benötigt um von einem Stuhl aufzustehen, 3 Meter zu gehen, umzudrehen und zurückzugehen und sich anschließend wieder auf den Stuhl zu setzen [14-16]. Der TUG Test wurde zum Screening und in Woche 12, 26, 38 und 52 bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch durchgeführt. Wenn es für die Patientin bzw. den Patienten nicht sicher war, einen Test ohne ein Hilfsmittel (z. B. Gehstock) durchzuführen, sollte dieser Test nicht durchgeführt werden und der Grund dokumentiert werden.

Die motorische Funktion wird in der Studie PROPEL mit dem Funktionstest GSGC (Gesamtscore) erfasst. Mit dem GSGC werden auf Basis einer qualitativen Beurteilung mehrere wichtige motorische Funktionen bewertet. Der quantitative Aspekt (Zeit in Sekunden) ist für die Beurteilung der motorischen Funktion nicht primär relevant, daher wird die Zeit, die zur Absolvierung des TUG Tests benötigt wird, in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

### Für die Nutzenbewertung herangezogene Analyse

Für den Endpunkt motorische Funktion erhoben mittels GSGC bzw. TUG (ergänzend dargestellt) legt der pU jeweils Analysen der Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA; präspezifiziert) vor. Zudem führt der pU zum GSGC für das Dossier post hoc Responderanalysen (Verbesserung und Verschlechterung) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52 durch, für die er als Responsekriterium 15 % der Skalenspannweite verwendet. Diese Responderanalysen zum GSGC zum Auswertungszeitraum bis Woche 52 sind in der vorliegenden Indikation jedoch nicht relevant (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“). Zudem führt der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten mit unklarer Ersetzung zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Auswertungen (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“).

Daher werden für den Endpunkt motorische Funktion für den GSGC-Test sowie für den TUG-Test (ergänzend dargestellt) die Ergebnisse aus der Analyse der Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn mittels ANCOVA herangezogen. Der geschätzte Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 dar. Ergibt sich beim GSGC-Test eine statistisch signifikante Mittelwertdifferenz (MD), wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen.

### ***Körperliche Funktion erhoben mittels Rasch-built Pompe-specific Activity (R-PAct)***

Beim R-PAct handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen basierend auf einer Intervallskala mit Rasch-Analyse zur Messung der Auswirkungen des Morbus Pompe auf die Fähigkeit der Patientin bzw. des Patienten, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen sowie zur Quantifizierung ihrer bzw. seiner sozialen Teilhabe [17]. Der R-PAct besteht aus 18 Items mit jeweils 3 Antwortkategorien: 0 = „no“, 1 = „yes, but with difficulty“, 2 = „yes, without difficulty“. Es wird nach den gegenwärtigen Fähigkeiten gefragt, beispielsweise ob die Patientin oder der Patient in der Lage ist, sich die Haare zu kämmen, zu essen oder Sport auszuüben. Die Erhebung des R-PAct erfolgte in der Studie PROPEL zum Screening und in Woche 12, 26, 38 und 52 bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch. Gemäß Publikation zur Entwicklung des R-PAct [17] werden die Antworten zu einem intervallskalierten Gesamtscore aggregiert, der von 0 bis 100 reicht. Höhere Werte stehen dabei für einen besseren Zustand bzw. bessere Fähigkeiten.

Der R-PAct wurde auf Basis der Ergebnisse einer Befragung (Survey) von Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe entwickelt und mittels Rasch-Analyse validiert [17]. Der R-PAct wird in der vorliegenden Indikation als validiert erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

*Vom pU vorgelegte Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht geeignet*

Der pU basiert seine Auswertungen auf den Rohwerten und nimmt keine Transformierung der Werte vor. So legt er für seine Responderanalysen zum R-PAct 15 % der Skalenspannweite der Rohwerte (5,4 Punkte bei einer Skala von 0 bis 36) als Responsekriterium zugrunde. Auch die vom pU vorgelegten Analysen der Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn mittels ANCOVA (präspezifiziert) basieren auf den Rohwerten. Jedoch sind gemäß Publikation zur Entwicklung des Instruments [17] die Antworten zu einem intervallskalierten Gesamtscore (0 bis 100) zu aggregieren.

Davon unbenommen, sind – wie zuvor beschrieben (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“) – statt Responderanalysen zum Auswertungszeitraum bis Woche 52, Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 relevant. Zudem führt der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten mit unklarer Ersetzung zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Auswertungen (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“).

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zum R-PAct daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Unabhängig von der fehlenden Transformierung der Werte und der fehlenden Eignung der vorgelegten Responderanalysen, ist unklar, für welchen Anteil der Patientenpopulation der in 24 Länder durchgeführten Studie PROPEL eine validierte Version des Fragebogens in der entsprechenden Sprache vorlag. Gemäß Publikation zum R-PAct [17] existiert eine Übersetzung des R-PAct-Fragebogens nur vom Niederländischen ins Englische.

***Mittels Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) erhobene Endpunkte zur Morbidität***

In der Studie PROPEL wurde die körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten über PROMIS erhoben. PROMIS ist ein valides, generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit besteht. In der Studie PROPEL wurden jeweils folgende patientenberichtete Kurzformen der Fragebogen eingesetzt: PROMIS Physical Function Short Form 20a (v2.0), PROMIS Fatigue Short Form 8a, PROMIS Dyspnea Severity Short Form 10a und PROMIS Upper Extremity Short Form 7a. Die Erhebung erfolgte jeweils zum Screening und in Woche 12, 26, 38 und 52 bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch.

Die Betrachtung der Domänen körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten wird im Hinblick auf die Symptomatik von Patientinnen und Patienten mit LOPD als adäquat eingeschätzt.

Gemäß den jeweiligen PROMIS-Manualen (aktuellste Versionen: [18-20]) sind die Rohwerte in T-Scores zu konvertieren. Dabei kann den PROMIS-Manualen die jeweilige Skalenspannweite entnommen werden. Für die PROMIS Short Forms sind zwei Arten des Scorings beschrieben: Zum einen ein sogenanntes „Response Scoring Pattern“, das über den HealthMeasures Scoring Service online [21] und kostenfrei über Tools berechnet werden kann. Es nutzt die jeweiligen Item-Level-Parameter für jedes Item und jede Antwort. Alternativ ist eine manuelle Konvertierung des Rohwerts in einen T-Score möglich. Hierzu stellt PROMIS für alle Short Forms Konvertierungstabellen online zur Verfügung. Sowohl das manuelle Scoring mittels Konvertierungstabellen als auch die Nutzung der „Response Scoring Pattern“ über den HealthMeasures Scoring Service nutzen das T-Scoring. Gemäß den PROMIS-Manualen sollte die Nutzung der „Response Scoring Pattern“ bevorzugt werden, da es akkurater misst und besser mit fehlenden Werten umgeht.

#### *Vom pU vorgelegte Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht geeignet*

Der pU basiert seine Auswertungen auf den Rohwerten und nimmt keine Transformierung der Werte vor. So legt er für seine Responderanalysen jeweils 15 % der Skalenspannweite der Rohwerte als Responsekriterium zugrunde. Auch die vom pU vorgelegten Analysen der Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn mittels ANCOVA (präspezifiziert) basieren auf den Rohwerten. Jedoch sind gemäß der entsprechenden PROMIS-Manuale die Rohwerte in T-Scores zu konvertieren (siehe oben).

Davon unbenommen, sind – wie zuvor beschrieben (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“) – statt Responderanalysen zum Auswertungszeitraum bis Woche 52, Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 relevant.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zur mittels PROMIS erhobenen körperlichen Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

#### ***Mittels Subject's Global Impression of Change (SGIC) erhobene Endpunkte zur Morbidität***

In der Studie PROPEL wurde der patientenberichtete Subject's Global Impression of Change (SGIC) zum allgemeinen körperlichen Wohlbefinden, Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Fähigkeit, sich zu bewegen, Aktivitäten des täglichen Lebens, Energielevel sowie Muskelschmerzen erhoben. Dazu wurden der Patientin bzw. dem Patienten durch die Prüferin bzw. den Prüfer 8 einzelne Fragen gestellt. Die Patientin bzw. der Patient nimmt für jede der 8 einzelnen Fragen eine Bewertung der gesamten Änderung ihres bzw. seines Funktionsstatus im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“) vor.

### *Für die Nutzenbewertung herangezogene Analyse*

Der pU legt im Dossier zu den mittels SGIC erhobenen Endpunkten jeweils Auswertungen zur Verbesserung, zu keiner Veränderung und zur Verschlechterung zu Woche 52 vor. Wie zuvor beschrieben sind in der vorliegenden Indikation Responderanalysen zur Verschlechterung zu Woche 52 relevant (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“). Eine Verschlechterung war prädefiniert und umfasst die Angaben: etwas verschlechtert, stark verschlechtert und sehr stark verschlechtert, jeweils im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation.

Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte werden die Responderanalysen (Verschlechterung) zu Woche 52 herangezogen, in denen fehlende Werte mittels LOCF ersetzt wurden. Der pU hat das relative Risiko (RR; inklusive Konfidenzintervall und statistischem Test) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode bestimmt, wobei nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzyersatztherapie-Status stratifiziert wurde.

### ***Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D***

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie PROPEL erhoben mit der VAS des EQ-5D [22]. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen.

### *Für die Nutzenbewertung herangezogene Analyse*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS legt der pU für das Dossier post hoc spezifizierte Responderanalysen (Verbesserung und Verschlechterung) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52 vor, für die er als Responsekriterium 15 % der jeweiligen Skalenspannweite verwendet hat. Diese Responderanalysen zum Auswertungszeitraum bis Woche 52 sind in der vorliegenden Indikation jedoch nicht relevant (siehe Textabschnitt „Vom pU vorgelegte Responderanalysen zu Endpunkten der Morbidität“).

Daher werden für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS die Ergebnisse aus der Analyse der Änderung zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn mittels ANCOVA (präspezifiziert) herangezogen. Der geschätzte Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 dar. Ergibt sich eine statistisch signifikante MD, wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine SMD herangezogen.

### ***Nebenwirkungen***

In die Auswertungen der UEs gehen Ereignisse ein, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome oder Folgekomplikationen der Grunderkrankung zugeordnet werden können, wie beispielsweise der bevorzugte Begriff (PT) muskuläre Schwäche, Myalgie und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems. Der pU erläutert nicht, inwieweit die aufgetretenen Ereignisse der Endpunktkategorie Morbidität oder Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Da derartige Ereignisse nur bei den ergänzend dargestellten UEs, jedoch nicht bei den für die Nutzenbewertung herangezogenen SUEs und Abbrüchen wegen UEs auftraten, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

In der Studie PROPEL wurden infusionsbedingte Reaktionen als „infusion-associated reactions (IARs)“ erhoben. Gemäß Studienplanung sollte jegliches Symptom, das während oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion auftrat als IAR dokumentiert werden, sofern keine alternative offensichtliche Erklärung (z. B. Sturz) existiert. Symptome, die zwischen 2 und 96 Stunden nach der Infusion auftraten, sollten nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes als IAR berichtet werden. Dabei lag im Studienprotokoll eine prädefinierte Zusammenstellung von Symptomen vor, die als infusionsbedingte Reaktionen berichtet werden sollten. Diese Liste umfasst u. a. Symptome, die Haut, Augen, Nasopharynx, bronchopulmonales Gewebe und Gastrointestinaltrakt betreffen, und wird für die vorliegende Nutzenbewertung als geeignete Abbildung infusionsbedingter Reaktionen angesehen. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen werden die vom pU vorgelegten Auswertungen auf UE- und SUE-Ebene herangezogen.

Der pU äußert sich im Dossier nicht dazu, ob die dem Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen zugrunde liegenden Ereignisse auch in die Auswertungen zu UEs („Treatment emergent UEs“; TEAEs) eingehen. In der vorliegenden Situation ist jedoch davon auszugehen, dass Symptome, die als infusionsbedingte Reaktion in der Studie PROPEL erfasst wurden, auch in die TEAE-Auswertungen eingingen.

### ***Für die Nutzenbewertung herangezogene Analyse***

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen werden die vorgelegten Ereignisanalysen herangezogen. Dafür hat der pU das RR mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (post hoc spezifiziert) bestimmt, stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzymersatztherapie-Status.

### **Weitere vom pU vorgelegte Endpunkte bzw. Instrumente zur Erhebung der Morbidität**

#### ***Lungenfunktion***

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zur Lungenfunktion gemessen mittels FVC vor. Dieser Endpunkt ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da der Zusammenhang zur Symptomatik



nicht zwingend besteht. Eine Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt führt der pU nicht durch. Die vorgelegten Ergebnisse werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Endpunkte zur symptomatischen Lungenfunktion (z. B. Kurzatmigkeit) sind hingegen patientenrelevant. Die symptomatische Lungenfunktion wird in der vorliegenden Nutzenbewertung über andere Endpunkte berücksichtigt (z. B. Atemanstrengung [SGIC], Dyspnoe [PROMIS Dyspnea Severity]).

### ***Manueller Muskelfunktionstest (MMT) und quantitativer Muskelfunktionstest (QMT)***

Der pU legt im Dossier in der Endpunktkategorie Morbidität Ergebnisse des MMT und QMT vor. Die Erhebung dieser Muskelfunktionstests erfolgte zum Screening und in Woche 12, 26, 38 und 52 bzw. bei vorzeitigem Behandlungsabbruch.

Der MMT ist ein Test zur qualitativen Beurteilung der Muskelfunktion verschiedener Muskelgruppen [23,24]. In der Studie PROPEL wurden die Muskelgruppen der Schulterabduktoren, der Schulteradduktoren, der Ellenbogenstrecker, der Ellenbogenbeuger, der Hüftbeuger, der Hüftabduktoren, der Hüftadduktoren, der Kniestrecker und der Kniebeuger untersucht. Dabei führt die Patientin bzw. der Patient körperliche Übungen durch und die Prüferin bzw. der Prüfer beurteilt die Muskelfunktion anhand der fühlbaren bzw. beobachtbaren Muskelkontraktionen. Die Bewertung erfolgte in der Studie PROPEL unter Verwendung der Skala des Medical Research Council (MRC) (0 bis 5 Punkte, wobei 5 eine normale Funktionsfähigkeit und 0 keine Muskelkontraktion anzeigt).

Der QMT ist ein Test zur Beurteilung der isometrischen (statischen) Maximalkraft verschiedener Muskelgruppen [25,26]. Dabei wird die Patientin bzw. der Patient aufgefordert, mit maximaler Kraft (gemessen in kg mittels handgehaltenem Dynamometer) gegen einen durch die Prüferin bzw. den Prüfer geleisteten Widerstand zu drücken oder zu ziehen. In der Studie PROPEL wurden die Muskelgruppen der Schulterabduktoren, der Schulteradduktoren, der Ellenbogenstrecker, der Ellenbogenbeuger, der Hüftbeuger, der Hüftabduktoren, der Hüftadduktoren, der Kniestrecker und der Kniebeuger untersucht.

Der MMT stellt eine subjektive Beurteilung der Muskelfunktion durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt dar, in die als Referenzwert die Schwerkraft und der Widerstand, den die untersuchende Person aufbringt, eingeht. Beim QMT ist es zur adäquaten Bestimmung der isometrischen Maximalkraft erforderlich, dass die Messung gegen einen unüberwindbaren Widerstand erfolgt. Beide Messinstrumente sind nicht geeignet, für die Patientin bzw. den Patienten spürbare Funktionseinschränkungen abzubilden. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum MMT und QMT werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Vielmehr werden Funktionseinschränkungen über andere in der Studie PROPEL erhobene Funktionstests (z. B. GSGC) sowie patientenberichtete Endpunkte (z. B. Muskelkraft [SGIC], Muskelfunktion [SGIC]) abgebildet.

## I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo

Studie	Endpunkte																						
	Studienbene	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Körperliche Belastbarkeit (6MWT)	Motorische Funktion (GSGC)	Körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function)	Fatigue (PROMIS Fatigue)	Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)	Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)	Allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC)	Atemanstrengung (SGIC)	Muskelkraft (SGIC)	Muskelfunktion (SGIC)	Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC)	Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC)	Energielevel (SGIC)	Muskelschmerzen (SGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUES	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>b</sup> (UEs, SUEs)	Weitere spezifische UEs <sup>c</sup>	
PROPEL	N	N	N	H <sup>d</sup>	I <sup>e</sup>	I <sup>e</sup>	I <sup>e</sup>	I <sup>e</sup>	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	I <sup>f</sup>	N	N	N	-

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.  
b. betrachtet werden die in der Studie erhobenen „infusion-associated reactions (IARs)“; Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
c. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.  
d. aufgrund des hohen Anteils nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten oder LOCF-ersetzter Werte  
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
f. Endpunkt nicht erhoben

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GSGC: Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair; H: hoch; IAR: infusion-associated reaction; LOCF: Last Observation carried forward; N: niedrig; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity; SGIC: Subject's Global Impression of Change; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

### **Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte**

Bei den Endpunkten der Morbidität mit Ausnahme des Endpunkts körperliche Belastbarkeit (6MWT; MMRM-Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte) hat der pU fehlende Werte mittels

LOCF in den ANCOVA- oder Responderanalysen ersetzt. Dabei wurden fehlende Werte einer Person durch den letzten beobachteten Wert dieser Person nach Studienbeginn (post-Baseline) ersetzt. Die Verwendung des LOCF-Verfahrens birgt grundsätzlich die Gefahr verzerrter Ergebnisse [27]. Die zugrundeliegende Annahme, dass ab dem Abbruchzeitpunkt der Wert des Endpunkts unverändert bleibt, ist vermutlich nicht erfüllt, was zu bedeutsamen Verzerrungen (in beide Richtungen) führen kann.

Für den GSGC Gesamtwert gehen 15 % vs. 18 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm nicht in die Analyse (ANCOVA) ein, zudem wurde für 15 % vs. 13 % der Patientinnen und Patienten der Wert zu Woche 52 LOCF-ersetzt. Für den Endpunkt motorische Funktion erhoben mittels GSGC (ANCOVA) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse daher als hoch bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten wird jeweils als niedrig bewertet.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Cipaglucosidase alfa + Miglustat mit Alglucosidase alfa + Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (LOPD) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat		Alglucosidase alfa + Placebo		Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>PROPEL</b>					
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>					
Gesamt mortalität <sup>c</sup>	85	0 (0)	38	0 (0)	–
<b>Morbidität (zu Woche 52)</b>					
körperliche Funktion					
R-PAct			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
PROMIS Physical Function			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Fatigue (PROMIS Fatigue)			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)			keine geeigneten Daten <sup>d</sup>		
allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	15 (18)	38	11 (29)	0,65 [0,33; 1,26]; 0,199
Atemanstrengung (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	7 (8)	38	4 (11)	0,79 [0,23; 2,75]; 0,715
Muskelkraft (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	15 (18)	38	11 (29)	0,65 [0,34; 1,25]; 0,195
Muskelfunktion (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	12 (14)	38	11 (29)	0,50 [0,25; 1,02]; 0,057
Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	9 (11)	38	13 (34)	0,32 [0,15; 0,67]; 0,002
Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	8 (9)	38	5 (13)	0,82 [0,28; 2,41]; 0,714
Energielevel (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	9 (11)	38	9 (24)	0,40 [0,18; 0,88]; 0,023

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat		Alglucosidase alfa + Placebo		Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Muskelschmerzen (SGIC; Verschlechterung <sup>e</sup> )	85	16 (19)	38	9 (24)	0,78 [0,37; 1,66]; 0,515
<b>Nebenwirkungen<sup>b</sup></b>					
UEs <sup>f</sup> (ergänzend dargestellt)	85	81 (95)	38	37 (97)	–
SUEs	85	8 (9)	38	1 (3)	3,58 [0,50; 25,61]; 0,205
Abbruch wegen UEs	85	2 (2)	38	1 (3)	0,86 [0,09; 8,63]; 0,898
infusionsbedingte Reaktionen (UEs) <sup>g</sup>	85	21 (25)	38	10 (26)	0,91 [0,48; 1,72]; 0,770
infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)	85	1 (1)	38	0 (0)	0,76 [0,16; 3,58]; 0,724
<p>a. CMH-Methode; stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzyersatztherapie-Status; falls in 1 Stratum 1 Nullzelle in der entsprechenden Vierfeldertafel auftrat, wurde ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zelhäufigkeiten des Stratums addiert; mittels SGIC erhobene Endpunkte: fehlende Werte wurden mit dem letzten erhobenen Wert nach Studienbeginn (post-Baseline) ersetzt (LOCF)</p> <p>b. Ereignisse, die ab dem Tag der 1. Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten</p> <p>c. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. definiert als etwas verschlechtert, stark verschlechtert und sehr stark verschlechtert im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation</p> <p>f. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>g. Im Interventionsarm wurden bei 2 Patientinnen und Patienten Ereignisse als infusionsbedingte Reaktion erfasst, die nicht per se patientenrelevant sind (Laborparameter). Es ist jedoch unklar, ob es sich hierbei jeweils um das einzige qualifizierende Ereignis handelt.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-PACT: Rasch-built Pompe-specific Activity; RR: relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat			Alglucosidase alfa + Placebo			Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	
<b>PROPEL</b>							
<b>Morbidity</b>							
körperliche Belastbarkeit							
6MWT [Meter]	81	357,93 (111,84)	21,44 (5,75) <sup>c</sup>	37	350,14 (119,78)	16,11 (8,58) <sup>c</sup>	5,33 [-15,21; 25,88]; 0,608 <sup>c</sup>
motorische Funktion							
GSGC Gesamtwert <sup>d</sup>	72	14,27 (5,04)	-0,56 (0,28)	31	13,97 (4,82)	0,74 (0,43)	-1,30 [-2,34; -0,26]; 0,015 SMD [95 %-KI] -0,51 [-0,94; -0,08]
Gang <sup>e</sup>	73	2,71 (1,09)	-0,09 (0,08)	35	2,67 (1,01)	0,12 (0,12)	-0,21 [-0,50; 0,08]
Treppen- steigen <sup>e</sup>	67	3,63 (1,77)	-0,30 (0,14)	30	3,46 (1,84)	0,25 (0,21)	-0,55 [-1,06; -0,05]
Gowers Manöver <sup>e</sup>	63	4,41 (1,66)	0,12 (0,12)	27	4,52 (1,55)	0,10 (0,18)	0,01 [-0,42; 0,45]
Aufstehen vom Stuhl <sup>f</sup>	73	3,84 (1,61)	-0,22 (0,12)	32	3,91 (1,54)	0,09 (0,19)	-0,31 [-0,76; 0,15]
<i>Benötigte Zeit [Sekunden], um die einzelnen GSGC-Tests zu absolvieren<sup>g</sup> (ergänzend dargestellt)</i>							
Gang [Sekunden]	80	9,68 (7,63)	-0,60 (0,63)	36	9,53 (5,44)	1,96 (0,95)	-2,56 [-4,85; -0,27]
Treppen- steigen [Sekunden]	78	13,95 (70,97)	-6,70 (0,85)	35	7,95 (9,67)	-3,64 (1,28)	-3,06 [-6,15; 0,04]
Gowers Manöver [Sekunden]	61	10,84 (7,45)	-0,35 (0,79)	26	15,30 (11,68)	-1,92 (1,25)	1,57 [-1,44; 4,58]
Aufstehen vom Stuhl [Sekunden]	77	13,58 (86,05)	-7,50 (0,41)	33	4,42 (5,19)	-6,71 (0,63)	-0,80 [-2,305; 0,711]
TUG [Sekunden] (ergänzend dargestellt)	75	12,88 (10,14)	-0,40 (0,76)	32	11,37 (4,99)	0,03 (1,19)	-0,43 [-3,29; 2,42]; 0,763
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) <sup>h</sup>	84	68,86 (18,25)	0,05 (1,54)	37	71,91 (15,20)	3,87 (2,36)	-3,82 [-9,51; 1,87]; 0,187

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat			Alglucosidase alfa + Placebo			Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	
	<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. wenn nicht anders angegeben, MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA ohne Modellierung wiederholter Messungen; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn, Enzymersatztherapie-Status, Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe; der geschätzte Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 dar</p> <p>c. MW und SE (Änderung zu Woche 52 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Wert zu Studienbeginn, Enzymersatztherapie-Status, Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe; der geschätzte Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zu Studienbeginn) zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 52 dar</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 4 bis 27); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 1 bis 7); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere motorische Funktion (Skalenspannweite 1 bis 6); negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>g. Die benötigte Zeit geht nicht in den GSGC Gesamtwert ein.</p> <p>h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand (Skalenspannweite 0 bis 100); positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GSGC: Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair; ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TUG: Timed Up and Go; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt motorische Funktion (erhoben mittels GSGC) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, für die anderen Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipaglucosidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Körperliche Belastbarkeit (6MWT)***

Für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit (6MWT) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Motorische Funktion (GSGC)***

Für den Endpunkt motorische Funktion (GSGC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function)***

Für den Endpunkt körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Fatigue (PROMIS Fatigue), Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)***

Für die Endpunkte Fatigue (PROMIS Fatigue), Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC), Atemanstrengung (SGIC), Muskelkraft (SGIC), Muskelfunktion (SGIC), Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC), Muskelschmerzen (SGIC)***

Für die Endpunkte allgemeines körperliches Wohlbefinden, Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Aktivitäten des täglichen Lebens, Muskelschmerzen (jeweils SGIC) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC)***

Für den Endpunkt Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase



alfa. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa.

### ***Energielevel (SGIC)***

Für den Endpunkt Energielevel (SGIC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### ***Infusionsbedingte Reaktionen (UEs, SUEs)***

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen (UEs und SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter ( $\geq 18$  bis  $< 35$  Jahre vs.  $\geq 35$  bis  $< 50$  Jahre vs.  $\geq 50$  bis  $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- im 6MWT zurückgelegte Distanz zu Studienbeginn ( $\geq 75$  bis  $< 150$  m vs.  $\geq 150$  bis  $< 400$  m vs.  $\geq 400$  m)
- Enzyersatztherapie-Status (naiv vs. vorbehandelt)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Der pU legt für jeden Endpunkt und jedes Subgruppenmerkmal das Ergebnis eines Interaktionstests vor unabhängig davon, wie viele Personen sich in den jeweiligen Subgruppen befinden. Er beschreibt in Modul 4 A, dass er Ergebnisse der zugehörigen Subgruppenanalysen zu einem Merkmal vorlegt, wenn die entsprechenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patientinnen und Patienten umfassen. Das beschriebene Vorgehen ist sachgerecht. Allerdings führt der pU für die interessierenden Merkmale Alter, im 6MWT zurückgelegte Distanz zu Studienbeginn sowie Enzyersatztherapie-Status keine Subgruppenanalysen durch, obwohl sich bei den Merkmalen Alter und Enzyersatztherapie-Status in jeder der Subgruppen mindestens 10 Personen befinden. Zwar liegen die Subgruppenergebnisse nach Enzyersatztherapie-Status nicht als Teil der Subgruppenanalysen für das Dossier vor, jedoch berichtet der pU die Ergebnisse für Enzyersatztherapie-Naive und Enzyersatztherapie-Vorbehandelte in seinen Zusatzanalysen. Die Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter fehlen gänzlich. Unabhängig davon macht der pU keine Angaben dazu, wie er die für das Merkmal Alter post hoc definierten Alterskategorien ( $\geq 18$  bis  $< 35$  Jahre vs.  $\geq 35$  bis  $< 50$  Jahre vs.  $\geq 50$  bis  $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre) inhaltlich begründet.

Des Weiteren unterscheiden sich beim Endpunkt körperliche Belastbarkeit (6MWT) die Ergebnisse der vom pU für das Dossier durchgeführten Interaktionstests von im Studienbericht berichteten Ergebnissen aus Interaktionstests. Beispielsweise gibt der pU in Modul 4 A für das Merkmal Geschlecht als Ergebnis des Interaktionstest einen p-Wert von 0,031 an. Im Studienbericht wird dagegen ein p-Wert von 0,448 berichtet. Es ist jedoch unklar, wie es zu diesen Abweichungen kommt, da die jeweilige Beschreibung des verwendeten Modells keine Unterschiede erkennen lässt. Darüber hinaus weichen ebenfalls die Subgruppenergebnisse zwischen Modul 4 A bzw. den Zusatzanalysen und dem Studienbericht leicht voneinander ab. Dies kann jedoch auch nicht der Grund für die starken Abweichungen in den Ergebnissen der Interaktionstests sein. Eine eigene Berechnung (auf Basis der

aggregierten Daten) zeigt sowohl basierend auf den in Modul 4 A als auch auf den im Studienbericht angegebenen Subgruppenergebnisse jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,374$  bzw.  $p = 0,335$ ; jeweils Q-Test).

Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU im Falle binärer Daten unklar. Der pU gibt unabhängig vom Datentyp an, dass die Interaktion getestet wurde, indem der entsprechende Term im Modell ergänzt wurde. Im Falle binärer Daten führt der pU in der Gesamtpopulation die Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzymersatztherapie-Status) für das RR, das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion durch. Es ist hier unklar, welches Modell der pU zur Interaktionstestung herangezogen hat. Möglich wäre, dass der pU im Falle binärer Daten mit der Ergänzung des entsprechenden Terms im Modell das Hinzufügen des entsprechenden Subgruppenmerkmals in seiner Rechenprozedur gemeint hat, wodurch beispielsweise in der SAS-Software der Breslow-Day-Test auf Homogenität der ORs durchgeführt werden kann [28]. Erforderlich wäre jedoch eine Testung bezüglich des RR, da sich die Ergebnisse für RR und OR unterscheiden können.

Insgesamt führen die beschriebenen Unklarheiten dazu, dass die Subgruppenanalysen des pU nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [29].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC) und Energielevel (SGIC)**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Morbidität***

##### ***Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC) und Energielevel (SGIC)***

Für die Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC) und Energielevel (SGIC) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Diese Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 52 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität (zu Woche 52)</b>		
körperliche Belastbarkeit		
6MWT [Meter]	21,44 vs. 16,11 MD: 5,33 [-15,21; 25,88] p = 0,608	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
motorische Funktion		
GSGC Gesamtwert	-0,56 vs. 0,74 MD: -1,30 [-2,34; -0,26] p = 0,015 SMD: -0,51 [-0,94; -0,08] <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TUG [Sekunden]	-0,40 vs. 0,03 MD: -0,43 [-3,29; 2,42] p = 0,763	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion		
R-Pact	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS Physical Function	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PROMIS Fatigue)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC; Verschlechterung)	18 % vs. 29 % RR: 0,65 [0,33; 1,26] p = 0,199	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Atemanstrengung (SGIC; Verschlechterung)	8 % vs. 11 % RR: 0,79 [0,23; 2,75] p = 0,715	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 52 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Muskelkraft (SGIC; Verschlechterung)	18 % vs. 29 % RR: 0,65 [0,34; 1,25] p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Muskelfunktion (SGIC; Verschlechterung)	14 % vs. 29 % RR: 0,50 [0,25; 1,02] p = 0,057	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC; Verschlechterung)	11 % vs. 34 % RR: 0,32 [0,15; 0,67] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Klo < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Aktivitäten des täglichen Lebens (SGIC; Verschlechterung)	9 % vs. 13 % RR: 0,82 [0,28; 2,41] p = 0,714	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Energielevel (SGIC; Verschlechterung)	11 % vs. 24 % RR: 0,40 [0,18; 0,88] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ Klo < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Muskelschmerzen (SGIC; Verschlechterung)	19 % vs. 24 % RR: 0,78 [0,37; 1,66] p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	0,05 vs. 3,87 MD: -3,82 [-9,51; 1,87] p = 0,187	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 52 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	9 % vs. 3 % RR: 3,58 [0,50; 25,61] p = 0,205	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2 % vs. 3 % RR: 0,86 [0,09; 8,63] p = 0,898	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen (UEs)	25 % vs. 26 % RR: 0,91 [0,48; 1,72] p = 0,770	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen (SUEs)	1 % vs. 0 % RR: 0,76 [0,16; 3,58] p = 0,724	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub> bzw. KI<sub>u</sub>)  c. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; GSGC: Gait, Stairs, Gowers Maneuver, Chair; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI<sub>u</sub>: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity; RR: relatives Risiko; SGIC: Subject's Global Impression of Change; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TUG: Timed Up and Go; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folge­komplika­tionen	–
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fähigkeit, sich zu bewegen (SGIC), Verschlechterung: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Energielevel (SGIC), Verschlechterung: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</li> </ul>	
Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
SGIC: Subject's Global Impression of Change	

Insgesamt zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa: Für die mittels SGIC erhobenen Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. In der Studie PROPEL wurden weitere patientenberichtete Endpunkte erhoben, für die jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Dies betrifft insbesondere die Erhebung der Symptomatik mit mehreren PROMIS-Instrumenten zu den Endpunkten körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe und Funktion der oberen Extremitäten. Dabei wird etwa im PROMIS-Instrument zur körperlichen Funktion diese durch insgesamt 20 Fragen erfasst. Auch mit dem R-PAct wurde die körperliche Funktion der Patientin oder des Patienten über 18 Fragen erhoben, während mittels SGIC die Fähigkeit, sich zu bewegen, nur über eine einzelne Frage erhoben wurde. Im PROMIS-Fragebogen zur Fatigue (Short Form: 8 Fragen) spiegeln sich ebenfalls patientenberichtete Aspekte zum Energielevel wider, die im SGIC nur über eine Frage abgebildet werden. Ohne geeignete Analysen zu den mittels PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkten ist eine adäquate Beurteilung der patientenberichteten Symptomatik nicht möglich. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend ist in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase) der späten Verlaufsform (LOPD) der Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Algluco­sidase alfa nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.



Tabelle 16: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat – Wahr­scheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahr­scheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	Alglucosidase alfa <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. In die Studie PROPEL wurden Patientinnen und Patienten mit FVC im Sitzen <math>\geq 30\%</math> eingeschlossen, die im 6MWT <math>\geq 75</math> m und <math>\leq 90\%</math> des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene erreichten, und im Wachzustand keine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung <math>&gt; 6</math> Stunden pro Tag benötigten (siehe Abschnitt I 3.2). Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit schwererer Beeinträchtigung der Lungenfunktion und körperlichen Belastbarkeit übertragen werden können.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: forcierte Vitalkapazität; GAA: saure <math>\alpha</math>-Glucosidase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LOPD: late-onset Pompe disease</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Amicus Therapeutics. 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; study ATB200-03; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
3. Amicus Therapeutics. 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; study ATB200-03; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
4. Amicus Therapeutics. 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 [online]. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000755-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000755-40).
5. Amicus Therapeutics. A Study Comparing ATB200/AT2221 With Alglucosidase/Placebo in Adult Subjects With Late-onset Pompe Disease (PROPEL) [online]. 2021 [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03729362>.
6. Schoser B, Roberts M, Byrne BJ et al. 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* 2021; 20(12): 1027-1037. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00331-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00331-8).
7. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1): 1384-1387. <https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>.
8. Amicus Therapeutics. Pombiliti 105 mg; Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Sanofi. Myozyme [online]. 2023 [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017; 24(6): 768-e731. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13285>.

11. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
12. European Medicines Agency. Pombiliti; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pombiliti-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pombiliti-epar-public-assessment-report_en.pdf).
13. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012; 45(6): 831-834. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.23340>.
14. Bennell K, Dobson F, Hinman R. 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)* 2011; 63(S11): S350-S370.
15. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport* 1999; 70(2): 113-119.
16. Christopher A, Kraft E, Olenick H et al. 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* 2021; 43(13): 1799-1813. <https://dx.doi.org/10.1080/09638288.2019.1682066>.
17. van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT et al. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromuscul Disord* 2013; 23(3): 256-264. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.024>.
18. PROMIS. Dyspnea Scoring Manual; A brief guide to scoring the PROMIS Dyspnea instruments [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: [https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring\\_Manuals\\_/PROMIS\\_Dyspnea\\_Scoring\\_Manual.pdf](https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manuals_/PROMIS_Dyspnea_Scoring_Manual.pdf).
19. PROMIS. User Manual And Scoring Instructions; PROMIS Fatigue [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: [https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring\\_Manual\\_Only/PROMIS\\_Fatigue\\_User\\_Manual\\_and\\_Scoring\\_Instructions\\_02202023.pdf](https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Fatigue_User_Manual_and_Scoring_Instructions_02202023.pdf).
20. PROMIS. User Manual And Scoring Instructions; PROMIS Physical Function [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: [https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring\\_Manual\\_Only/PROMIS\\_Physical\\_Function\\_User\\_Manual\\_and\\_Scoring\\_Instructions\\_08Sept2023.pdf](https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Physical_Function_User_Manual_and_Scoring_Instructions_08Sept2023.pdf).
21. HealthMeasures. HealthMeasures Scoring Service powered by Assessment Center; An application to score PROMIS, NIH Toolbox, and Neuro-QoL instruments [online]. 2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: [https://www.assessmentcenter.net/ac\\_scoringervice/](https://www.assessmentcenter.net/ac_scoringervice/).

22. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument [online]. 2018 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2018/12/EQ-5D-3L-User-Guide\\_version-6.0.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2018/12/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf).
23. Personius KE, Pandya S, King WM et al. Facioscapulohumeral dystrophy natural history study: standardization of testing procedures and reliability of measurements. *Phys Ther* 1994; 74(3): 253-263.
24. Montagnese F, Rastelli E, Khizanishvili N et al. Validation of Motor Outcome Measures in Myotonic Dystrophy Type 2. *Front Neurol* 2020; 11. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00306>.
25. Hébert LJ, Remec J-F, Saulnier J et al. 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 Musculoskelet Disord* 2010; 11(1): 1-9.
26. Symonds T, Campbell P, Randall JA. A review of muscle- and performance-based assessment instruments in DM1. *Muscle Nerve* 2017; 56(1): 78-85. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.25468>.
27. Lachin JM. Fallacies of last observation carried forward analyses. *Clin Trials* 2016; 13(2): 161-168. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774515602688>.
28. SAS Institute. SAS/STAT 15.3 User's Guide; The FREQ Procedure [online]. 2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: [https://documentation.sas.com/api/collections/pgmsascdc/9.4\\_3.5/docsets/statug/content/freq.pdf?locale=en#nameddest=statug\\_freq\\_toc](https://documentation.sas.com/api/collections/pgmsascdc/9.4_3.5/docsets/statug/content/freq.pdf?locale=en#nameddest=statug_freq_toc).
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Cipaglucosidase alfa*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
cipaglucosidase alfa OR ATB-200

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(cipaglucosidase alfa*) OR ATB-200 OR ATB200 OR (ATB 200)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
cipaglucosidase alfa OR ATB-200 OR ATB200 OR ATB 200

## I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% <sup>b</sup> )	
	Cipagluco­sidase alfa + Miglustat N = 85	Algluco­sidase alfa + Placebo N = 38
<b>PROPEL</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>d</sup></b>	81 (95,3)	37 (97,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (57,6)	21 (55,3)
Nasopharyngitis	19 (22,4)	3 (7,9)
Infektion der oberen Atemwege	3 (3,5)	6 (15,8)
Harnwegsinfektion	12 (14,1)	2 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (5,9)	4 (10,5)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (10,6)	4 (10,5)
Erkrankungen des Nervensystems	33 (38,8)	15 (39,5)
Kopfschmerzen	20 (23,5)	9 (23,7)
Gefäßerkrankungen	13 (15,3)	4 (10,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (34,1)	10 (26,3)
Schmerzen im Oropharynx	10 (11,8)	2 (5,3)

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% <sup>b</sup> )	
	Cipagluco­sidase alfa + Miglustat N = 85	Algluco­sidase alfa + Placebo N = 38
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (32,9)	17 (44,7)
Diarrhoe	11 (12,9)	4 (10,5)
Übelkeit	10 (11,8)	8 (21,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (10,6)	11 (28,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	45 (52,9)	18 (47,4)
Arthralgie	13 (15,3)	5 (13,2)
Rückenschmerzen	9 (10,6)	7 (18,4)
Muskuläre Schwäche	3 (3,5)	5 (13,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (11,8)	2 (5,3)
Myalgie	14 (16,5)	5 (13,2)
Schmerz in einer Extremität	11 (12,9)	2 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (36,5)	14 (36,8)
Asthenie	1 (1,2)	4 (10,5)
Ermüdung	8 (9,4)	5 (13,2)
Untersuchungen	17 (20,0)	3 (7,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	36 (42,4)	18 (47,4)
Sturz	25 (29,4)	15 (39,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  b. eigene Berechnung  c. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  d. enthält Ereignisse der Grunderkrankung</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 18: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cipaglusidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% <sup>b</sup> )	
	Cipaglusidase alfa + Miglustat N = 85	Alglucosidase alfa + Placebo N = 38
SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>		
<b>PROPEL</b>		
Gesamtrate SUEs <sup>c</sup>	8 (9,4)	1 (2,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind                      b. eigene Berechnung                      c. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cipaglusidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa + Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% <sup>b</sup> )	
	Cipaglusidase alfa + Miglustat N = 85	Alglucosidase alfa + Placebo N = 38
SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>		
<b>PROPEL</b>		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	2 (2,4) <sup>c</sup>	1 (2,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,2)	0 (0)
Anaphylaktoide Reaktion	1 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (2,6)
Apoplektischer Insult	0 (0)	1 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,2)	0 (0)
Schüttelfrost	1 (1,2)	0 (0)
<p>a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen                      b. eigene Berechnung                      c. Der pU beschreibt bei seinen Angaben im Dossier zu Patientinnen und Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch, dass 3 Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Cipaglusidase alfa + Miglustat aufgrund von UEs abbrachen. Als Grund für den Studienabbruch wurde für diese Patientinnen und Patienten jedoch nicht „UEs“, sondern „Widerruf der Einwilligung durch die Patientin / den Patienten“, „Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes“ bzw. „Andere“ dokumentiert.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		



## I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

#### **Dosierung**

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

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

#### **Umstellung von Patienten von einer anderen Enzyersatztherapie (ERT)**

*Wenn der Patient von einer anderen ERT auf eine Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat umgestellt wird, kann die Cipaglucosidase alfa/Miglustat-*

*Therapie zum nächsten geplanten Dosierungszeitpunkt (d. h. etwa 2 Wochen nach der letzten ERT-Verabreichung) begonnen werden.*

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

#### *Versäumte Dosis*

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

#### **Besondere Patientengruppen**

##### *Ältere Patienten*

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

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

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### **Art der Anwendung**

*CipaglucoSIDase alfa wird mittels intravenöser Infusion verabreicht.*

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

### *Heiminfusion*

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

- Der Patient darf keine gleichzeitige Erkrankung haben, die nach Ansicht des Arztes die Verträglichkeit der Infusion beeinträchtigen könnte.*
- Der Patient gilt als medizinisch stabil. Vor Beginn der Heiminfusion muss eine umfassende Beurteilung durchgeführt werden.*
- Der Patient muss einige Monate lang CipaglucoSIDase alfa-Infusionen unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Morbus Pompe-Patienten erhalten haben, etwa in einem Krankenhaus oder in einer anderen geeigneten ambulanten*

*Einrichtung. Der Nachweis von regelmäßig gut vertragenen Infusionen ist eine Voraussetzung für den Umstieg auf Heiminfusion.*

- *Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Verfahren für die Heiminfusion einzuhalten.*
- *Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren, einschließlich Schulung für die Heiminfusion müssen vorhanden sein und der medizinischen Fachkraft zur Verfügung stehen. Die medizinische Fachkraft muss während der Heiminfusion und, abhängig von der Toleranz des Patienten vor Beginn der Heiminfusion, für eine bestimmte Zeit nach der Infusion stets verfügbar sein.*
- *Wenn der Patient während der Heiminfusion Nebenwirkungen verzeichnet, sollte der Infusionsvorgang sofort abgebrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Nachfolgende Infusionen müssen möglicherweise in einem Krankenhaus oder in einer geeigneten ambulanten Einrichtung stattfinden, bis keine derartigen Nebenwirkungen mehr auftreten. Dosis und Infusionsrate dürfen ohne Rücksprache mit dem verantwortlichen Arzt nicht verändert werden.*

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Rückverfolgbarkeit**

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

##### **Anaphylaxie und infusionsassoziierte Reaktionen**

*Schwerwiegende Anaphylaxie und IARs traten bei einigen Patienten während der Infusion und nach der Infusion von Cipaglucosidase alfa auf, siehe Abschnitt 4.8. Eine*

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

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

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

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

### **Immunkomplex-vermittelte Reaktionen**

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

*erneuten Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa müssen nach einer Immunkomplex-vermittelten Reaktion für jeden einzelnen Patienten erneut abgewogen werden.*

### **Natrium**

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

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

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Verhütung bei Frauen**

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

#### **Schwangerschaft**

*Es liegen keine klinischen Daten aus der Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Schwangeren vor. Cipagluco­sidase alfa allein hat keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Miglustat allein sowie mit Cipagluco­sidase alfa und Miglustat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Die Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.*

#### **Stillzeit**

*Es ist nicht bekannt, ob Cipagluco­sidase alfa und Miglustat in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Cipagluco­sidase alfa in die Milch ausgeschieden wird, siehe Abschnitt 5.3. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das*

*Stillen ab­zubre­chen ist oder ob auf die Be­hand­lung mit Cipagluco­sidase alfa in Kom­bi­na­tion mit Miglustat ver­zich­tet wer­den soll bzw. die Be­hand­lung ab­zubre­chen ist. Da­bei ist so­wohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu be­rück­sich­ti­gen.*

### **Fertilität**

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

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

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

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

### **4.8 Ne­ben­wir­kun­gen**

#### **Zu­sam­men­fas­sung des Si­cher­heits­pro­fils**

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

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

#### **Tabellarische Auf­lis­tung der Ne­ben­wir­kun­gen**

*Die Beur­tei­lung von Ne­ben­wir­kun­gen geht auf Teil­neh­mer der gepool­ten Si­cher­heits­ana­lyse der 3 klini­schen Studien zu­rück, die Cipagluco­sidase alfa in Kom­bi­na­tion mit Miglustat er­hiel­ten. Die ge­sam­te mitt­lere Ex­po­si­ti­ons­dau­er betrug 17,2 Mo­nate. Ne­ben­wir­kun­gen aus den klini­schen Studien sind in Ta­bel­le 1 nach Sys­tem­or­gan­klas­se ge­mäß MedDRA auf­ge­lis­tet. Die ent­spr­echen­den Häu­fig­keits­kate­go­rien sind wie folgt*

definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktische Reaktion <sup>1</sup>
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl*, Tremor, Somnolenz*, Dysgeusie
	Gelegentlich	Gleichgewichtsstörung, Brennen*, Migräne <sup>4</sup> , Parästhesie*, Präsynkope*
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie <sup>6</sup>
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung mit Hitzegefühl*
	Gelegentlich	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Husten*
	Gelegentlich	Asthma, oropharyngeale Beschwerden*, pharyngeales Ödem*, Giemen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz <sup>7</sup> , Flatulenz, Bauch aufgetrieben, Erbrechen
	Gelegentlich	Dyspepsie*, ösophageale Schmerzen*, Ösophagusspasmus, orale Beschwerden*, orale Schmerzen, geschwollene Zunge*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Urtikaria <sup>3</sup> , Ausschlag <sup>2</sup> , Pruritus, Hyperhidrosis
	Gelegentlich	Hautverfärbung, Hautödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie, muskuläre Schwäche
	Gelegentlich	Arthralgie, Flankenschmerz, Muskelermüdung, muskuloskelettale Steifigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost, Brustkorbbeschwerden*, Schwellung an der Infusionsstelle*, Schmerz*
	Gelegentlich	Asthenie, Gesichtsschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle*, Unwohlsein*, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, periphere Schwellung
Untersuchungen	Häufig	Blutdruck erhöht <sup>5</sup>
	Gelegentlich	Fluktuation der Körpertemperatur*, Lymphozytenzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe	Gelegentlich	Hautabschürfung*
bedingte Komplikationen		
<p>* Nur für Cipaglucoosidase alfa berichtet</p> <p>‡ Siehe „infusionsassoziierte Reaktionen“ unten.</p> <p><sup>1</sup> Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktion und anaphylaktoide Reaktion sind unter Anaphylaxie zusammengefasst.</p> <p><sup>2</sup> Ausschlag, erythematöser Hautausschlag und makulöser Hautausschlag werden unter Ausschlag zusammengefasst.</p> <p><sup>3</sup> Urtikaria, Nesselausschlag und mechanische Urtikaria werden unter Urtikaria zusammengefasst.</p> <p><sup>4</sup> Migräne und Migräne mit Aura werden unter Migräne zusammengefasst.</p> <p><sup>5</sup> Hypertonie und Blutdruck erhöht werden unter Blutdruck erhöht zusammengefasst.</p> <p><sup>6</sup> Tachykardie und Sinustachykardie werden unter Tachykardie zusammengefasst.</p> <p><sup>7</sup> Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch und Schmerzen im Unterbauch werden unter Abdominalschmerz zusammengefasst.</p>		



## **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

### *Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)*

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

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

### *Immunogenität*

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

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

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

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

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

### **4.9 Überdosierung**

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.15</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.13

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie)
GAA	saure $\alpha$ -Glucosidase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IOPD	infantile-onset Pompe disease
LOPD	late-onset Pompe disease
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Morbus Pompe stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Cipaglucosidase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie (ERT) in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation als Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer  $\alpha$ -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease [LOPD]) [1].

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt, dass trotz Verfügbarkeit und Verwendung der zugelassenen Enzymersatztherapien die meisten Patientinnen und Patienten innerhalb weniger Jahre ein therapeutisches Plateau erreichen. Trotz positiver Effekte der ERT, bleibe die Belastung durch die Erkrankung hoch und es versterben viele Patientinnen und Patienten an Komplikationen. Dem pU zufolge besteht somit nach wie vor ein erheblicher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, um die Erkrankung Morbus Pompe bestmöglich zu kontrollieren, insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die eine Progredienz unter bisheriger Therapie erleiden.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] <sup>a</sup>	Ergebnis (Patientenzahl) <sup>a</sup>
1	Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe in Deutschland (ausgehend von einer Prävalenz von 0,3 bis 3 pro 100 000 Personen und einer Bevölkerungszahl von 84 243 000)	–	250–2527
2	Erwachsene mit Morbus Pompe	83,98 <sup>b</sup>	210–2122
3	Patientinnen und Patienten mit LOPD (unter Abzug eines geschätzten Anteils von ca. 5 % <sup>c</sup> mit IOPD)	95	199–2016
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,4	174–1762

a. Angaben des pU  
b. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben in Modul 3 A  
c. Schätzung des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IOPD: infantile-onset Pompe disease; LOPD: late-onset Pompe disease; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe in Deutschland

Der pU führt seinen Angaben nach eine orientierende Literaturrecherche zur Identifikation von Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung durch. Hierbei identifiziert er insgesamt 7 Quellen mit Angaben zur Epidemiologie des Morbus Pompe [2-8]. Auf die darunter befindlichen Publikationen mit Häufigkeiten auf Grundlage von Daten aus Neugeborenen Screenings [2,3,6,8] nimmt er jedoch bei der Herleitung der Zielpopulation nicht weiter Bezug, da es kein routinemäßiges Screening Neugeborener auf Morbus Pompe in Deutschland gebe und es nicht sicher sei, ob alle genetisch identifizierten Neugeborenen auch tatsächlich später erkranken und diagnostiziert werden. Auf Basis der verbleibenden Publikationen [4,5,7] bildet der pU für die Prävalenz von Morbus Pompe eine Spanne von 0,3 bis 3 Erkrankten pro 100 000 Personen

#### Untergrenze

Für die Untergrenze zieht der pU Informationen von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM) heran [4]. Diesen zufolge gibt es in Deutschland ca. 250 diagnostizierte Patientinnen und Patienten. Diese Anzahl entspricht – ausgehend von einer Bevölkerungszahl von 84 234 000 in Deutschland im Jahr 2022 gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante G2-L2-W2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [9] – einer Häufigkeit von ca. 0,3 Erkrankten pro 100 000 Personen.

#### Obergrenze

Für die Obergrenze zieht der pU Informationen aus einem Bericht der Orphanet Report Series aus dem Jahr 2022 [7] heran. Diesem ist mit Bezug auf Europa eine geschätzte Prävalenz von



3 Erkrankten pro 100 000 Personen für die Glykogenspeicherkrankheit durch Saure-Maltase-Mangel (ORPHAcode 365) zu entnehmen. Zudem führt der pU die Angaben zu Morbus Pompe der „Public summary of opinion on orphan designation“ von der European Medicines Agency (EMA) aus dem Jahr 2018 (0,3 Erkrankte pro 10 000 Personen) auf [5]. Daraus geht hervor, dass es sich um eine Schätzung der Patientenzahl handelt unter Einbezug von Daten aus der Europäischen Union zzgl. Norwegen, Island und Lichtenstein (EU 28), die insgesamt eine Population von 517 400 000 Personen repräsentieren. Der pU setzt die geschätzte Prävalenz von 3 Erkrankten pro 100 000 Personen mit der Anzahl der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2022 (84 234 000) [9] ins Verhältnis und berechnet so für die Obergrenze eine Anzahl von 2527 Erkrankten mit Morbus Pompe in Deutschland.

Demnach weißt der pU in Schritt 1 abschließend eine Spanne von 250 bis 2527 Erkrankten mit Morbus Pompe in Deutschland aus.

### **Schritt 2: Erwachsene mit Morbus Pompe**

In Schritt 2 grenzt der pU die Anzahl auf Erwachsene mit Morbus Pompe ein. Dafür zieht er erneut die 15. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2, siehe oben) des Statistischen Bundesamtes heran, die auch nach Alter differenzierte Anzahlen beinhaltet [9]. Darauf basierend ermittelt der pU für das Jahr 2022 eine Anzahl von 70 745 000 Erwachsenen in Deutschland. Dies entspricht nach eigener Berechnung einem geschätzten Anteil von ca. 83,98 % an der Gesamtbevölkerung. Diesen Anteil überträgt der pU auf die Ergebnisse von Schritt 1 und berechnet entsprechend eine Spanne von 210 bis 2122 erkrankten Erwachsenen mit Morbus Pompe.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit LOPD**

Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat ist nur für Patientinnen und Patienten mit der späten Verlaufsform von Morbus Pompe zugelassen [1]. Aus diesem Grund zieht der pU von der Anzahl aus Schritt 2 die Patientinnen und Patienten mit der infantilen Verlaufsform (infantile-onset Pompe disease [IOPD]) ab. Aus Literaturangaben konnte laut pU nicht bestimmt werden wie hoch der Anteil dieser Patientinnen und Patienten ausfällt. Deshalb schätzt der pU ohne Angabe einer Quelle selbst einen Anteil in Höhe von ca. 5 %. Im Umkehrschluss geht er davon aus, dass 95 % der Erwachsenen mit Morbus Pompe aus Schritt 2 die späte Verlaufsform (LOPD) aufweisen.

Unter dieser Annahme schätzt der pU eine Anzahl von 199 bis 2016 Patientinnen und Patienten mit LOPD unter den Erwachsenen mit Morbus Pompe.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,4 % [9,10] im Jahr 2022 ermittelt der pU eine Anzahl von 174 bis 1762 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

##### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt:

##### **Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe in Deutschland**

Der pU weist selbst darauf hin, dass die von ihm für die Prävalenz zitierten Quellen [4,5,7] mit Unsicherheit behaftet sind, weil die Datenbasis, auf denen die Angaben beruhen, darin jeweils nicht detailliert beschrieben wird.

In der Orphanet Report Series [7] wird erkrankungsübergreifend die EMA als eine der herangezogenen Quellen genannt. Außerdem wird im Bericht der Orphanet Report Series [7] darauf hingewiesen, dass es sich bei den enthaltenen Prävalenzangaben um Schätzungen handelt und diese als nicht absolut korrekt anzusehen sind.

Zudem finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise, dass die präzise Anzahl der Betroffenen unklar ist, weil die Erkrankung schwer zu diagnostizieren ist und es große Anzahlen unerkannter Patientinnen und Patienten geben kann (siehe z. B. [11]).

##### **Zu Schritt 2: Erwachsene mit Morbus Pompe**

Der pU berechnet auf Grundlage der 15. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2) des Statistischen Bundesamtes [9] eine etwas zu hohe Anzahl Erwachsener an der Gesamtbevölkerung. Ausgehend von der Variante G2-L2-W2 ergibt sich im Jahr 2022 eine Anzahl von 69 974 000 Personen in einem Alter  $\geq 18$  Jahre, was einem Anteil von ca. 83,06 % an der Gesamtbevölkerung entspricht (pU: 83,98 %). Diese Abweichung hat – unter der Annahme der vom pU angesetzten Prävalenz (0,3 bis 3 pro 100 000 Personen) – auf die Größenordnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch nur einen äußerst geringen Einfluss.

Außerdem ist vor dem Hintergrund der unklaren Datengrundlage in Schritt 1 fraglich, inwiefern der vom pU angesetzte Anteil für Erwachsene auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Schritt 1) übertragbar ist.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit IOPD**

Bei dem vorgelegten Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit IOPD in Höhe von 5 % handelt es sich um einen eigenen Schätzwert des pU, den er weder mit Quellen belegt noch näher begründet.

Der retrospektiven Beobachtungsstudie von Löscher et al. aus dem Jahr 2017 zufolge, in der Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe aus Österreich identifiziert wurden, befinden sich unter den 25 identifizierten Erkrankten 4 mit IOPD (16 %; eigene Berechnung) [12]. Zum einen ist das Ergebnis jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl mit Vorsicht zu interpretieren. Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass es in Österreich unerkannte Fälle von Morbus Pompe gibt und Kinder mit dem schweren klassischen Verlauf von IOPD weniger anfällig dafür sind, unerkannt zu bleiben. Darauf weisen auch die Autorinnen und Autoren hin [12].

Insgesamt ist der vom pU angesetzte Anteil daher mit Unsicherheit versehen.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Dem pU zufolge konnte er keine epidemiologischen Studien zur Änderung der Prävalenz und Inzidenz des Morbus Pompe über einen definierten Zeitraum identifizieren. Da es sich bei Morbus Pompe um eine genetische Erkrankung handelt, seien dem pU zufolge keine signifikanten Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen in den nächsten 5 Jahren zu erwarten. In Zukunft könnte die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland sowie der Einsatz möglicher Neugeborenen-Screenings sich auf die Anzahl der Erkrankten auswirken. Aufgrund der Nichtbestimmbarkeit dieser Einflussfaktoren nimmt der pU jedoch keine Berechnung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren vor.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Cipaglucosidase alfa + Miglustat	Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	174–1762	Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die unklare Datengrundlage hinsichtlich der vom pU für die Prävalenz herangezogenen Angaben zurückzuführen.
a. Angaben des pU GAA: saure $\alpha$ -Glucosidase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LOPD: late-onset Pompe disease; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat für die Kombinationstherapie von Cipaglucosidase alfa mit Miglustat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Alglucosidase alfa

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Cipaglucosidase alfa [1], Miglustat (65mg Hartkapseln) [13] und Alglucosidase alfa [14]. Bei allen 3 Wirkstoffen findet die Gabe alle 2 Wochen statt.

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,13,14].

Bei allen 3 Wirkstoffen richtet sich der Verbrauch nach dem Körpergewicht. Die empfohlene Dosis von Cipaglucosidase alfa beträgt 20 mg/kg Körpergewicht [1]. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 50$  kg beträgt die empfohlene Dosis von Miglustat 260 mg [13]. Die empfohlene Dosis von Alglucosidase alfa beträgt ebenfalls 20 mg/kg Körpergewicht [14].

Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde (77 kg) [15]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 [16] verfügbar. Demzufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg.

Bei Cipaglucosidase alfa und Miglustat ergeben sich trotz Einbezug der aktuelleren Mikrozensusdaten keine Änderung im Verbrauch. Bei Alglucosidase alfa ergibt sich unter Einbezug der aktuelleren Mikrozensusdaten aufgrund der verfügbaren Wirkstärke ein höherer Verbrauch als vom pU angesetzt.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cipaglucosidase alfa und Miglustat (65 mg Hartkapsel) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Alglucosidase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 wieder.

## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt sowohl bei Cipaglucosidase alfa als auch bei Alglucosidase alfa Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM). Er berücksichtigt jeweils pro Behandlungstag die EBM-Ziffer 02100 „Infusion“ (Dauer mindestens 10 Minuten) und für Alglucosidase alfa zusätzlich pro Behandlungstag die EBM-Ziffer 01511 „Ambulante Betreuung 4h“ (Dauer mehr als 4 Stunden). Mit Bezug darauf ist auf folgende Aspekte hinzuweisen:

- Bei Cipaglucosidase alfa geht der pU ausschließlich von der ambulanten Abrechnung einer Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) aus. Der Fachinformation zufolge beträgt die übliche Infusionsdauer jedoch 4 Stunden [1]. Demnach können hier andere Abrechnungsziffern zur Anwendung kommen, die mit höheren Kosten einhergehen
- Aufgrund eines Abrechnungsausschlusses ist im Fall von Alglucosidase alfa bei Ansetzen der EBM-Ziffer 01511 die Ziffer 02100 nicht zusätzlich abrechenbar.

Der pU geht korrekt davon aus, dass auf Grundlage der Fachinformation von Miglustat [13] für diesen Wirkstoff keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen sind.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cipaglucosidase alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 598 136,88 € und für Miglustat in Höhe von 5553,77 €. Die Jahrestherapiekosten von Cipaglucosidase alfa bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen; die von Miglustat umfassen ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt für Cipaglucosidase alfa nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Er geht korrekt davon aus, dass für Miglustat keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Alglucosidase alfa ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 537 257,75 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind, ausgehend vom durchschnittlichen Körpergewicht (77 kg) gemäß der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 [15], plausibel. Legt man jedoch das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 (77,7 kg) [16] zugrunde, ergeben sich höhere Arzneimittelkosten als vom pU ausgewiesen. Der pU veranschlagt im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Kosten für Abrechnungsziffern einer Infusionstherapie, die aufgrund eines Abrechnungsausschlusses nicht nebeneinander in derselben Sitzung angesetzt werden können (siehe Abschnitt II 2.4).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Cipaglucoxidase alfa <sup>b</sup> + Miglustat	Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	597 935,91 + 5553,77	200,97 + 0	0 + 0	598 136,88 + 5553,77	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt bei Cipaglucoxidase alfa nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Miglustat veranschlagt der pU korrekt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Alglucosidase alfa	Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	534 441,30	2816,45	0	537 257,75	Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg [15] sind die Arzneimittelkosten plausibel. Ausgehend von einem Körpergewicht von 77,7 kg [16] ergeben sich höhere Arzneimittelkosten. Der pU veranschlagt im Rahmen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Kosten für Abrechnungsziffern einer Infusionstherapie, die aufgrund eines Abrechnungsausschlusses nicht nebeneinander in derselben Sitzung angesetzt werden können.
<p>a. Angaben des pU  b. Es handelt sich um eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat [1].  GAA: saure <math>\alpha</math>-Glucosidase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LOPD: late-onset Pompe disease; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich basierend auf einer Umfrage aus dem Jahr 2014 [17] zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe, die eine ERT erhalten, sie unterbrechen oder bislang keine erhalten haben. Zudem gibt er an, dass der absolute Verbrauch von Alglucosidase alfa seit dem Jahr 2018 angestiegen ist [18]. Der pU beschreibt Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat [1,13]. Jedoch lässt sich dem pU zufolge nicht beziffern wie viele Patientinnen und Patienten davon betroffen sind. Des Weiteren macht der pU Angaben zu Therapieabbrüchen auf Grundlage der Studie PROPEL. Er geht davon aus, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

Eine spezifische Bezifferung des Versorgungsanteils der zu bewertenden Therapie nimmt der pU nicht vor.



### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Amicus Therapeutics. Pombiliti 105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 04.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(6): 713-716. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200367>.
3. Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R. Newborn Screening for Pompe Disease. *Pediatrics* 2017; 140(Suppl 1): S4-s13. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-0280C>.
4. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke. Morbus Pompe. 2022.
5. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2018.
6. Mechtler TP, Stary S, Metz TF et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012; 379(9813): 335-341. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61266-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61266-x).
7. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2022.
8. Wittmann J, Karg E, Turi S et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. *JIMD Rep* 2012; 6: 117-125. [https://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_130](https://dx.doi.org/10.1007/8904_2012_130).
9. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2023.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand -Jahresdurchschnitt 2022. 2023.
11. Cabello J, Marsden D. Pompe disease: Clinical perspectives. *Orphan Drugs: Research and Reviews* 2016; Volume 7: 1-10. <https://dx.doi.org/10.2147/ODRR.S69109>.
12. Löscher WN, Huemer M, Stulnig TM et al. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *J Neurol* 2018; 265(1): 159-164. <https://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8686-6>.
13. Amicus Therapeutics. Opfolda 65 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 04.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Sanofi. Myozyme [online]. 2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00071441/5239003179004.pdf](https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf).
16. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
17. Karabul N, Skudlarek A, Berndt J et al. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with pompe disease: a cross-sectional survey. JIMD Rep 2014; 17: 53-61. [https://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2014\\_334](https://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_334).
18. Wissenschaftliches Institut der AOK. PharMaAnalyst Abfrage für die Jahre 2018-2021. 2023.