

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)

Chiesi GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.10.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs von Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta auf Endpunktebene inklusive Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus der Studie BALANCE.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient*in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Elfabrio®	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ERT	Enzyme Replacement Therapy (dt.: Enzyersatztherapie)
FCE	Fabry Clinical Event
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IRR	Infusionsbedingte Reaktion
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Least Square Mean Difference
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MSSI	Mainz Severity Score Index
OR	Odds Ratio
PEG	Polyethylenglycol
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RD	Risiko-Differenz
RR	Relatives Risiko
SMD	Standardized Mean Difference
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Chiesi GmbH
Anschrift:	Gasstraße 6 22761 Hamburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Anschrift:	Via Palermo, 26/A 43122 Parma - Italia

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pegunigalsidase alfa
Handelsname:	Elfabrio®
ATC-Code:	A16AB20
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43579
Pharmazentralnummer (PZN)	18374913 18374936 18374942 18374882 18374899 18374907
ICD-10-GM-Code	E75.2
Alpha-ID	I75184^{a)}, I75630^{b)}, I2418^{c)}, I81674^{d)}

a) Bezeichnung Alpha-ID: „Anderson-Fabry-Krankheit“

b) Bezeichnung Alpha-ID: „Fabry-Anderson-Krankheit“

c) Bezeichnung Alpha-ID: „Fabry-Krankheit“

d) Bezeichnung Alpha-ID: „Fabry-Syndrom“

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^{a)}
Elfabrio [®] ist zugelassen zur langfristigen Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).	04.05.2023	A
a) Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b)}
Kodierung ^{a)}	Kurzbezeichnung	
A	Langfristige Enzymersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Agalsidase alfa oder <u>Agalsidase beta</u> oder Migalastat (Migalastat nur für Patient*innen, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen)
<p>a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b) Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat dieser die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

„Erwachsene mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel)“

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pegunigalsidase alfa:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat“

Der Festlegung des G-BA zur zVT wird grundsätzlich gefolgt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass das Anwendungsgebiet von Migalastat nur für einen kleinen Teil der der Patientenpopulation zutrifft, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Darüber hinaus wird gemäß Fachinformation die Behandlung von Morbus-Fabry-Patient*innen mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m² nicht empfohlen. Da Morbus Fabry u. a. zu Nierenschäden führt, wird durch diese Empfehlung die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielpopulation von Migalastat weiter eingeschränkt. Im Gegensatz dazu sind die beiden Wirkstoffe Agalsidase alfa und Agalsidase beta gemäß dem Wortlaut der zugehörigen Fachinformationen für alle Morbus-Fabry-Patient*innen geeignet. Die Wirkstoffe Agalsidase alfa und Agalsidase beta sind daher grundsätzlich als gleichwertig zu betrachten. Migalastat hingegen ist aufgrund der eingeschränkten Zielpopulation für einen Teil der Morbus-Fabry-Patient*innen keine gleichwertige Therapieoption.

Die Geschäftsstelle des G-BA bestätigt in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen seien. Dies umfasse auch, dass die Behandlung mit Migalastat nur bei Patient*innen erfolgen darf, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde. Nur für diese Population ist Migalastat eine weitere zweckmäßige Therapieoption.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

In der Studie BALANCE zeigte die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber der zVT die folgenden statistisch signifikanten Vorteile:

- Eine signifikante **Reduktion** der mittels des Mainz Severity Score Index (MSSI) erfassten **Krankheitsschwere** (Least Square Mean Difference (LSMD) = -4,11; $p = 0,0017$) mit einer als mindestens gering einzustufenden Effektstärke (Hedges' g [95%-Konfidenzintervall (KI)] = 0,82 [0,29; 1,34]).
- Eine signifikant **höhere Rate an Visiten ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme** (Verhältnis der mittleren Raten [95%-KI] = 1,24 [1,17; 1,31]; $p < 0,0001$).
- Eine signifikante **Vermeidung von unerwünschten Ereignissen** (UE) der bevorzugten Begriffe (Preferred Terms, PT) „**Pruritus**“ (RR [95%-KI] = 0,07 [0,00; 1,31]; $p = 0,0314$), „**Gastroenteritis**“ (RR [95%-KI] = 0,07 [0,00; 1,31]; $p = 0,0314$) und „**Pharyngitis**“ (RR [95%-KI] = 0,12 [0,01; 1,02]; $p = 0,0360$) sowie eine signifikante **Vermeidung von schweren UE** aus der System-Organ-Klasse (System Organ Class, SOC) „**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**“ (RR [95%-KI] = 0,07 [0,00; 1,31]; $p = 0,0314$).
- Eine signifikante **Verringerung der Häufigkeit** des Auftretens von **infusionsbedingten Reaktionen** (IRR) im Zeitraum während der Infusion und innerhalb von sowohl 2 Stunden (IRR_{2h}) (Verhältnis der IRR-Raten [95%-KI] = 12,90 % [6,44; 24,07]; $p < 0,0001$) als auch 24 Stunden nach der Infusion (IRR_{24h}) (Verhältnis der IRR-Raten [95%-KI] = 22,86 % [14,08; 36,27]; $p < 0,0001$) sowie eine signifikante Vermeidung von IRR_{2h} mit einem moderaten Schweregrad (RR [95%-KI] = 0,12 [0,01; 1,02]; $p = 0,0360$).

Bewertungsrelevante Unterschiede zuungunsten von Pegunigalsidase alfa wurden nicht beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der nachfolgenden Tabelle 1-7 wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse der zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa herangezogenen Endpunkte präsentiert. Der Zusatznutzen wird pro Endpunkt eingeschätzt.

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs von Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta auf Endpunktebene inklusive Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus der Studie BALANCE

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] (p-Wert ^a) (Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- schein- lichkeit
Mortalität			
Anteil der Patient*innen mit UE mit Todesfolge	Keine Todesfälle	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Krankheitsschwere			
Veränderung des MSSI-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE	LSMD = -4,11 [-6,67; -1,55] p = 0,0017 SMD = 0,82 [0,29; 1,34]	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Schmerzen			
Schmerzerleben mittels BPI-SF	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Mittlere Anzahl der Visiten pro Patient*in ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme in BALANCE	Verhältnis der mittleren Raten = 1,24 [1,17; 1,31] p < 0,0001		
Fabry Clinical Events (FCE)			
Auftreten von FCE	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Zusatznutzen nicht belegt	–
Allgemeiner Gesundheitszustand			
EQ-5D-5L VAS	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nierenfunktion			
eGFR	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Zusatznutzen nicht belegt	–
Kardiale Hypertrophie			
LVMi	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Zusatznutzen nicht belegt	–
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Gesamtrate UE, SUE, schwere UE, Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Zusatznutzen nicht belegt, kein Schaden	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] (p-Wert ^{a)}) (Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- schein- lichkeit
Gesamtrate UE, SUE, schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede		
UE nach SOC, SUE nach SOC bzw. PT	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede		
UE nach PT:		Zusatznutzen nicht belegt, kein Schaden ¹	–
Pruritus	RR = 0,07 [0,00; 1,31] OR = 0,06 [0,00; 1,23] RD = -0,12 [-0,25; 0,01] p = 0,0314		
Gastroenteritis	RR = 0,07 [0,00; 1,31] OR = 0,06 [0,00; 1,23] RD = -0,12 [-0,25; 0,01] p = 0,0314		
Pharyngitis	RR = 0,12 [0,01; 1,02] OR = 0,10 [0,01; 0,98] RD = -0,14 [-0,29; 0,01] p = 0,0360		
Schwere UE nach SOC:		Zusatznutzen nicht belegt, kein Schaden ¹	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR = 0,07 [0,00; 1,31] OR = 0,06 [0,00; 1,23] RD = -0,12 [-0,25; 0,01] p = 0,0314		
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)			
UESI: Infusionsbedingte Reaktionen		Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Jegliche IRR _{2h}	Verhältnis der IRR- Raten = 12,90 % [6,44; 24,07] p < 0,0001		
Jegliche IRR _{24h}	Verhältnis der IRR- Raten = 22,86 % [14,08; 36,27] p < 0,0001		
Gesamtrate IRR _{2h} , milde IRR _{2h} , schwere IRR _{2h} , schwerwiegende IRR _{2h} , Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines IRR _{2h}	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede		

¹ Auf Ebene des relevanten Effektschätzers RR liegen keine statistisch signifikanten Ereignisse vor, daher ist weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Pegunigalsidase alfa belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] (p-Wert ^{a)}) (Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- schein- lichkeit
Gesamtrate moderate IRR _{2h} Gesamtrate IRR _{24h} , milde IRR _{24h} , moderate IRR _{24h} , schwere IRR _{24h} , schwerwiegende IRR _{24h} , Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines IRR _{24h}	RR = 0,12 [0,01; 1,02] OR = 0,10 [0,01; 0,98] RD = -0,14 [-0,29; 0,01] p = 0,0360 Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede		
UESI: Anti-Drug-Antikörper	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Zusatznutzen nicht belegt	–
a) Die durch den p-Wert angegebene statistische Signifikanz bezieht sich je nach Endpunkt und Art der Analyse auf unterschiedliche Vergleiche: - für die binären Endpunkte und Responderanalysen der Wirksamkeitsempunkte auf den Vergleich der Patientenanteile der Responder, - für die binären Analysen der Sicherheitsempunkte auf den Vergleich der Patientenanteile der Patient*innen mit mindestens einem Ereignis, - für die Analysen kontinuierlicher Endpunkte mittels MMRM auf die geschätzte Mittelwertdifferenz, - für die Time-to-Event-Analysen auf den Vergleich der Kaplan-Meier Kurven, - für Mittelwertvergleiche mittels Poisson-Regression oder Negativ-Binomial-Modell auf die Mittelwertsdifferenz, - für den Exact-Rate-Ratio-Test auf das Rate Ratio.			

KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; IRR: Infusionsbedingte Reaktion; LVMI: Linksventrikulärer Massenindex; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; MSS: Mainz Severity Score Index; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FCE: Fabry Clinical Event

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^{b)}
Kodierung ^{a)}	Kurzbezeichnung	
A	Langfristige Enzymersatz- therapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Ja
a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b) Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mortalität

Im gesamten Studienverlauf von BALANCE sind keine Patient*innen verstorben. Ein Zusatznutzen oder Schaden von Pegunigalsidase alfa in der Nutzendimension Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität

Bei der Gesamtschau der Ergebnisse der Endpunkte in der Nutzendimension **Morbidität** zeigen sich für die Langzeittherapie mit Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta deutliche Verbesserungen bezüglich der Linderung der Erkrankung. Besonders hervorzuheben ist hierbei der statistisch signifikante Vorteil in der Verbesserung der Krankheitsschwere gemäß MSSI-Score. Darüber hinaus zeigt sich bei gemeinsamer Betrachtung der beiden Endpunkte zum Schmerzen (BPI-SF und Schmerzmitteleinnahme) bei den Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ein Effekt, der den beobachteten Vorteil in der Verbesserung der Krankheitsschwere unterstützt. In beiden Behandlungsarmen traten vergleichbare Schmerzen und dadurch bedingte Beeinträchtigungen auf. Allerdings war die mittlere Rate der Visiten, bei denen die Patient*innen angegeben hatten, seit der letzten Visite keine Schmerzmittel eingenommen zu haben, bei Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie. Daraus lässt sich für die Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ein grundlegend niedrigeres Schmerzniveau ableiten als für Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie. Bezüglich des Auftretens von Fabry Clinical Events (FCE) und dem mittels EQ-5D-5L-VAS erhobenen allgemeinen Gesundheitszustand zeigen sich jeweils vergleichbare Werte für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta, ohne statistisch signifikante Unterschiede. Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit mit Bezug auf die Verhinderung eines Fortschreitens der Niereninsuffizienz sowie der kardialen Hypertrophie lässt sich zwischen der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Für alle betrachteten Endpunkte wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, sodass die Aussagekraft der Nachweise nicht eingeschränkt ist. Es zeigt sich eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV in Form einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen. Dementsprechend ist gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV

für die Nutzendimension **Morbidität** von einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** auszugehen.

Sicherheit

Bei der Gesamtschau der Ergebnisse der Endpunkte in der Nutzendimension **Sicherheit** zeigen sich für die Langzeittherapie mit Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta deutliche Verbesserungen bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen in Form unerwünschter Ereignisse. Konkret stellen sich für Pegunigalsidase alfa statistisch signifikante Vorteile bei der Vermeidung von UE der PT „Pruritus“, „Gastroenteritis“ und „Pharyngitis“ sowie schwerer UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege“ dar. Im Gegenzug zeigt Pegunigalsidase alfa keine statistisch signifikanten Nachteile für das Auftreten von UE, schweren UE oder SUE auf Ebene der SOC und PT. Darüber hinaus liegt auch bei den als UESI gesondert betrachteten IRR ein statistisch signifikanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta vor. Unterstützt wird dieser Aspekt durch den zum Studienende deutlich geringeren Anteil von Patient*innen mit neutralisierenden ADA unter Therapie mit Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta. Somit zeigt die Studie BALANCE die geringe Immunogenität von Pegunigalsidase alfa und die dadurch bessere Verträglichkeit, die sich insbesondere in signifikant niedrigeren IRR-Raten widerspiegelt und sich auch tendenziell bei einigen unerwünschten Ereignissen zeigt. Insgesamt weist Pegunigalsidase alfa eine sehr gute Verträglichkeit auf.

Für alle betrachteten Endpunktebenen wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, sodass die Aussagekraft der Nachweise nicht eingeschränkt ist. Es zeigt sich eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV in Form einer bedeutsamen Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen. Dementsprechend ist gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die Nutzendimension Sicherheit von einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen. Die bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen stellt, wie bereits erläutert, gerade für Patient*innen mit Morbus Fabry aufgrund der langfristigen Therapie eine bedeutsame Verbesserung dar. Einerseits werden die mit den Nebenwirkungen verbundenen Einschränkungen des Gesundheitszustandes reduziert, mit denen die Patient*innen aufgrund der dauerhaft erforderlichen Infusionen regelmäßig konfrontiert sind. Andererseits kann aufgrund der besseren Verträglichkeit der Infusion das Risiko für Therapieunterbrechungen und -abbrüche vermindert werden, was eine möglichst kontinuierliche und langfristige Behandlung ermöglicht.

Gesamtschau zur Ableitung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa

Im Rahmen der Studie BALANCE konnte gezeigt werden, dass die Langzeit-Enzymersatztherapie mit Pegunigalsidase alfa eine neue effektive Behandlung des Morbus Fabry darstellt. Als wichtigstes Argument ist hierbei die im Vergleich zum Komparator erreichte statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitsschwere (MSSI) hervorzuheben. Ein weiterer patientenrelevanter Vorteil liegt in der unter Pegunigalsidase alfa statistisch signifikant höheren Rate an Visiten, bei denen die Patient*innen berichteten, seit der letzten Visite keine Schmerz-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mittel benötigt zu haben. Darüber hinaus kann aus der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse der Endpunkte zu Schmerzen (BPI-SF und Schmerzmitteleinnahme) gefolgert werden, dass Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa eine grundlegend geringere Schmerzbelastung haben. Ein reduzierter Bedarf an Schmerzmitteln ist mit Blick auf die bei Morbus-Fabry-Patient*innen oftmals bestehende Niereninsuffizienz neben den grundsätzlichen Vorteilen nochmal von zusätzlicher Bedeutung, da einerseits die gerade für die episodischen Schmerzen wirksamen Schmerzmittel aus der Gruppe der nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) nephrotoxisch sind und daher die Niereninsuffizienz weiter vorantreiben können, und andererseits aufgrund der Niereninsuffizienz die Auswahl an Schmerzmitteln hinsichtlich Dosierung und grundsätzlicher Anwendbarkeit für Patient*innen mit Morbus Fabry eingeschränkt ist. Für alle weiteren patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte konnte ein mit der zVT Agalsidase beta gleichwertiger Behandlungseffekt festgestellt werden. Auf Basis des statistisch signifikanten Vorteils in der Verbesserung der Krankheitsschwere und der Rate der Visiten ohne Schmerzmitteleinnahme liegt gemäß § 5 Abs. 7 Satz 3 AM-NutzenV eine Abschwächung nicht-schwerwiegender Symptome der Erkrankung und somit ein geringer Zusatznutzen für Pegunigalsidase alfa in der Kategorie Morbidität vor.

Darüber hinaus bewies Pegunigalsidase alfa im Rahmen der Studie eine gute Verträglichkeit und Sicherheit. So konnte für Pegunigalsidase alfa ein beträchtlicher Vorteil bei den infusionsbedingten Reaktionen (IRR) demonstriert werden, der sich als statistisch signifikant geringere IRR-Rate zeigt. Außerdem konnte ein signifikant verringerter Anteil an Patient*innen mit moderaten IRR_{2h} gezeigt werden. Für die weiteren Sicherheitsendpunkte konnte ein mit der zVT Agalsidase beta vergleichbarer Effekt von Pegunigalsidase alfa festgestellt werden. Hieraus lässt sich gemäß § 5 Abs. 7 Satz 3 AM-NutzenV eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen ableiten und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Sicherheit von Pegunigalsidase alfa begründen.

Insgesamt hat sich Pegunigalsidase alfa in der Studie BALANCE als eine effektive und sichere Therapieoption für Patient*innen mit Morbus Fabry bewiesen. Wichtige in der Leitlinie zur Therapie des Morbus Fabry formulierte Therapieziele – die Verhinderung der Progression von Organschäden (v. a. von Nieren, Herz, ZNS und PNS) und die Reduktion von Beschwerden (u. a. Schmerzlinderung) – konnten unter Therapie mit Pegunigalsidase alfa erreicht werden. Die Stabilisierung der Nierenfunktion sowie die Verbesserung der Krankheitsschwere deuten zusammen mit der sehr guten Verträglichkeit darauf hin, dass Patient*innen mit Pegunigalsidase alfa eine Option für eine dauerhaft wirksame Therapie erhalten, bei der zudem aufgrund ihres Sicherheitsprofils ein geringes Risiko für Therapieunterbrechungen und -abbrüche besteht. Besonders zu erwähnen ist außerdem, dass der am Studienende deutlich niedrigere Anteil an Patient*innen mit neutralisierenden ADA gegen Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta auf eine relevante Verbesserung der Immunogenität hinweist, die eine auch langfristig komplikationsarme Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ermöglicht.

Die der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegende klinische Studie BALANCE ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppensdesign. Die Studiendauer betrug 2 Jahre (104 Wochen) und ist daher geeignet,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeittherapie der chronischen Erkrankung Morbus Fabry unter Einsatz des neuen Wirkstoffs Pegunigalsidase alfa zu untersuchen. Die Studie ist der Evidenzstufe 1b nach § 5 Abs. 6 AM-NutzenV zuzuordnen. Mit Hinblick auf die Studienpopulation ergeben sich keine Einschränkungen für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auch die durchgeführten Subgruppenanalysen bestätigen, dass die Ergebnisse für die Gesamtpopulation zutreffen und nicht auf einzelne Subgruppen beschränkt sind. Da auch das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte als niedrig eingestuft wird, wird die Aussagesicherheit der Studie BALANCE zusammenfassend als hoch bewertet. Die Aussagesicherheit der Ableitung des Zusatznutzens wird daher als Hinweis eingestuft.

Pegunigalsidase alfa ist eine Langzeit-Enzymersatztherapie der nächsten Generation für Morbus Fabry, die speziell entwickelt wurde, um eine größere Stabilität, eine längere Halbwertszeit, eine verbesserte Verteilung in den Zielorganen und eine reduzierte Immunogenität zu bieten. In der Gesamtschau der klinischen Evidenz auf Grundlage der Post-hoc-Analyse der Studie BALANCE ergibt sich für Pegunigalsidase alfa im Vergleich zur zVT Agalsidase beta ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).

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

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

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

Die Zulassung von Pegunigalsidase alfa umfasst erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose. Über diese Altersbeschränkung hinaus bestehen keine weiteren Einschränkungen der Zielpopulation, da Pegunigalsidase alfa aufgrund seines Wirkmechanismus für alle Morbus-Fabry-Patient*innen gleichermaßen geeignet ist.

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

In der Gesamtschau der verfügbaren Therapieoptionen für Patient*innen mit Morbus Fabry zeigt sich für einen Großteil der Patientenpopulation ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Bei einer Enzymersatztherapie mit den konventionellen Wirkstoffen Agalsidase alfa und Agalsidase beta ergeben sich oftmals Einschränkungen der Wirksamkeit durch die häufige Induktion von (neutralisierenden) ADA, die direkt und indirekt die Enzymaktivität und damit die Wirksamkeit der Therapie senken. Des Weiteren verbleibt aufgrund der kurzen Halbwertszeit der beiden konventionellen Wirkstoffe von ≤ 2 Stunden und der Anwendung im zweiwöchentlichen Rhythmus ein langer Zeitraum, in dem eine ausreichende Verfügbarkeit des Ersatzenzym, und damit einhergehend die Enzymaktivität, nicht sichergestellt werden kann. Es besteht somit ein **Bedarf** an Therapieoptionen mit **geringerer Induktion von ADA und einer längeren Halbwertszeit**.

Darüber hinaus kann es während und nach der Verabreichung der Enzymersatztherapien zu allergischen Reaktionen in Form der IRR kommen, die je nach Häufigkeit und Schwere sogar einen Therapieabbruch erforderlich machen können. Liegen bei Patient*innen persistent (neutralisierende) ADA vor, die die Wirksamkeit der Enzymersatztherapie bei regulärer Anwendung komplett aufheben, oder ist aufgrund eines häufigen Auftretens von IRR ein Fortführen der Therapie zu riskant, bestehen aktuell nur wenige Optionen. Dies ist auch bedingt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch die hohe Kreuzreaktivität der ADA zwischen den beiden konventionellen Wirkstoffen für eine Enzyersatztherapie. Daraus ergibt sich ein **Bedarf** an Therapieoptionen mit **reduzierter Immunogenität und verbesserter Verträglichkeit**.

Mit Migalastat existiert seit einigen Jahren eine Therapieoption, die einen andersartigen Wirkmechanismus gegenüber den konventionellen Enzyersatztherapien aufweist, jedoch nur für einen kleinen Teil der Patientenpopulation mit auf die Behandlung ansprechender Mutation eine Alternative zur Enzyersatztherapie darstellt.

In der Gesamtschau der Therapieoptionen zeigt sich somit ein Bedarf für eine Therapie, die bei sehr guter Verträglichkeit uneingeschränkt für alle Morbus-Fabry-Patient*innen eine möglichst langanhaltende Enzymaktivität auf einem physiologisch ausreichenden Niveau bereitstellt, um den kontinuierlichen Abbau der Sphingolipide zu gewährleisten und weitere Akkumulationen zu verhindern.

Pegunigalsidase alfa ist eine neue ERT in PEGylierter Form (Verbindung der beiden Untereinheiten über einen Linker aus Polyethylenglycol (PEG)) zur Behandlung des Morbus Fabry. Durch die PEGylierung werden einerseits eine größere Stabilität und längere Halbwertszeit erreicht, andererseits wird ein Teil der Epitope des Moleküls maskiert und so weniger Bindungsmöglichkeiten für ADA zur Verfügung gestellt. Somit steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, bei der während des gesamten Dosierungsintervalls zu jedem Zeitpunkt aktives Enzym vorhanden ist. Die niedrige Immunogenität von Pegunigalsidase alfa reduziert das Risiko der Induktion von (neutralisierenden) ADA, sodass die langfristige Wirksamkeit der Therapie nicht durch ADA beeinträchtigt werden sollte. Es liegt nahe, dass auch Patient*innen, die bereits ADA entwickelt haben, potenziell von einem Therapiewechsel auf Pegunigalsidase alfa profitieren können. Hintergrund dieser Annahme sind erste Untersuchungen, in denen eine geringere Kreuzreaktivität der unter Therapie mit Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta induzierten ADA gegenüber Pegunigalsidase alfa gezeigt wurde. Somit profitieren alle Patient*innen von einem möglichst frühzeitigen Einsatz von Pegunigalsidase alfa, um das Risiko für die Bildung der ADA entweder von vornherein zu reduzieren oder trotz bestehender ADA eine wirksame Therapie zu erhalten. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien unter Pegunigalsidase alfa eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt, insbesondere in Bezug auf die infusionsbedingten Reaktionen. Somit stellt Pegunigalsidase alfa eine wirksame und sichere Therapieoption für alle Morbus-Fabry-Patient*innen dar.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation
Kodierung ^{a)}	Kurzbezeichnung	
A	Langfristige Enzyersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	62–1260
a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient*innen in der GKV
Kodierung ^{a)}	Kurzbezeichnung			
A	Langfristige Enzyersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Beträchtlicher Zusatznutzen	62–1260
a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro
Kodierung ^{a)}	Kurzbezeichnung	
A	Langfristige Enzyersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	341.741,19 €
a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro
Kodierung ^{a)}	Kurzbezeichnung			
Enzyersatztherapie (ERT)				
A	Langfristige Enzyersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Agalsidase alfa	Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	336.577,12 €
A	Langfristige Enzyersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Agalsidase beta	Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	306.452,79 €
Chaperontherapie^{b)}				
A	Langfristige Enzyersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Migalastat	Erwachsene Patient*innen mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation	234.689,66 €
a) Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Für eine fachgerechte Anwendung von Pegunigalsidase alfa sind die in der Fachinformation von Elfabrio[®] präsentierten Informationen bezüglich der Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen sowie der Wechselwirkungen zu beachten.

Anwendungsgebiete

Elfabrio[®] wird angewendet für eine langfristige Enzyersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Pegunigalsidase alfa beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal alle zwei Wochen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Elfabrio[®] muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry verfügt.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Haltbarkeit von Elfabrio[®] beträgt 4 Jahre. Das unverdünnte Konzentrat ist bei 2–8 °C im Kühlschrank zu lagern.

Verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 72 Stunden sowohl bei 2–8 °C als auch bei unter 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C) oder 8 Stunden bei Lagerung unter 25 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Anforderung an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung***Art der Anwendung***

Nur zur intravenösen Infusion. Elfabrio® darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.

Nach der Zubereitung sollte die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion verabreicht und durch einen 0,2-µm-Inlinefilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.

Der Patient sollte nach der Infusion für 2 Stunden auf infusionsbedingte Reaktionen (IRR) überwacht werden.

Heiminfusion

Die Heiminfusion von Elfabrio® kann in Betracht gezogen werden, sofern der Patient die Infusionen gut verträgt und über mehrere Monate keine mittelschweren oder schweren infusionsbedingten Reaktionen (IRR) entwickelt hat. Die Entscheidung, auf die Heiminfusion des Arzneimittels umzustellen, ist nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes zu treffen. Der Patient muss medizinisch stabil sein. Für die Heiminfusion müssen entsprechende Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren, einschließlich Schulungen, vorhanden bzw. eingerichtet sein und dem medizinischen Fachpersonal, das die Heiminfusion durchführt, zur Verfügung stehen. Die medizinische Fachkraft muss während der Heiminfusion und für eine bestimmte Zeit nach der Infusion jederzeit erreichbar sein.

Der behandelnde Arzt und/oder das medizinische Fachpersonal muss den Patienten und/oder die Betreuungsperson vor Beginn der Heiminfusion entsprechend schulen. Die im häuslichen Umfeld eingesetzte Dosis und Infusionsgeschwindigkeit sollten denen entsprechen, die zuvor in der Klinik angewendet wurden; sie dürfen nur unter Aufsicht des behandelnden Arztes geändert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infusionsgeschwindigkeit und Dauer der Infusion

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Elfabrio®

Erstinfusion 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit^{a)}
< 70	150	nicht unter 3 Stunden	0,83 ml/min (50 ml/h)
70–100	250	nicht unter 3 Stunden	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500	nicht unter 3 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Erhaltungsinfusion Die zu erreichende Infusionsdauer hängt von der Verträglichkeit für den Patienten ab. Die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise erfolgen, beginnend mit der bei der Erstinfusion angewendeten Geschwindigkeit.			
1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit^{a)}
< 70	150	nicht unter 1,5 Stunden	1,68 ml/min (100 ml/h)
70–100	250	nicht unter 1,5 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500	nicht unter 1,5 Stunden	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

a) Die Infusionsgeschwindigkeit kann im Falle einer Infusionsreaktion angepasst werden

Treten bei den Patienten während der Infusion infusionsbedingte Reaktionen auf, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen, muss die Infusion sofort gestoppt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten, bei denen während der Heiminfusion unerwünschte Ereignisse auftreten, müssen die Infusion sofort abbrechen und sich an einen Arzt wenden. Nachfolgende Infusionen müssen unter Umständen in einer Klinik durchgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Bei der Verabreichung von Elfabrio® an Patienten, die zum ersten Mal behandelt werden oder bei denen in der Vergangenheit schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio® aufgetreten sind, sollten geeignete medizinische Unterstützungsmaßnahmen bereitstehen.

Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden kann für Patienten ratsam sein, bei denen zuvor Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio® oder auf eine andere Enzymersatztherapie aufgetreten sind.

Patienten, die von einer Behandlung mit Agalsidase alfa oder beta wechseln

In den ersten 3 Monaten (6 Infusionen) der Behandlung mit Elfabrio® sollte die Vorbehandlung beibehalten werden, wobei diese je nach entsprechender Verträglichkeit des Patienten schrittweise abgesetzt werden kann.

*Ältere Patient*innen (≥ 65 Jahre)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio® bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, wurde nicht untersucht, und es können keine alternativen Dosierungsschemata für diese Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

empfohlen werden. Ältere Patienten können mit der gleichen Dosis wie andere erwachsene Patienten behandelt werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat (Ph. Eur.), Citronensäure, Natriumchlorid).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurde über infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet, definiert als alle mit der Infusion zusammenhängenden unerwünschten Ereignisse, die nach Beginn der Infusion und bis zu 2 Stunden nach Ende der Infusion auftreten. Die am häufigsten beobachteten Symptome von IRR waren Überempfindlichkeit, Juckreiz, Übelkeit, Schwindelgefühl, Schüttelfrost und Muskelschmerzen.

Die Behandlung von IRR muss sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten und bei leichten bis mittelschweren Reaktionen eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und eine Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden umfassen. Obwohl bei einigen Patienten nach einer Vorbehandlung IRR auftraten, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden Folgeaktionen in den Fällen möglicherweise verhindern, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war.

Überempfindlichkeit

Im Rahmen von klinischen Studien wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Wie bei jedem intravenös verabreichten Proteinprodukt können allergisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wie lokales Angioödem (einschließlich Schwellung von Gesicht, Mund und Rachen), Bronchospasmus, Hypotonie, generalisierte Urtikaria, Dysphagie, Ausschlag, Dyspnoe, Flush, Brustkorbbeschwerden, Pruritus und verstopfte Nase. Wenn eine schwere allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, wird empfohlen, Elfabrio® sofort abzusetzen und die geltenden medizinischen Standards für die Notfallbehandlung zu befolgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten, bei denen während der Elfabrio®-Infusion schwere Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, ist bei einer erneuten Verabreichung von Elfabrio® Vorsicht geboten, und es sollte eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen. Darüber hinaus sollte für Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer ERT-Infusion, einschließlich Elfabrio®, aufgetreten sind, eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen.

Immunogenität

In klinischen Studien wurde eine behandlungsinduzierte Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) beobachtet. Das Vorhandensein von ADA gegen Elfabrio® kann mit einem höheren Risiko für IRR verbunden sein, und schwere IRR treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei ADA-positiven Patienten auf. Patienten, die unter der Behandlung mit Elfabrio® infusionsbedingte oder Immunreaktionen entwickeln, sollten überwacht werden.

Außerdem sollten Patienten, die ADA-positiv gegen andere Enzyersatztherapien sind, bei denen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio® aufgetreten sind, sowie Patienten, die auf Elfabrio® umgestellt werden, überwacht werden.

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Ablagerungen von Immunkomplexen sind während der Behandlung mit ERT als Ausdruck einer immunologischen Reaktion auf das Arzneimittel möglich. Während der klinischen Entwicklung von Elfabrio® wurde ein einziger Fall von membranoproliferativer Glomerulonephritis berichtet, der auf Immunablagerungen in der Niere zurückzuführen war. Dieses Ereignis führte zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich nach Absetzen des Arzneimittels besserte.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen und *In-vitro*-Metabolismustudien durchgeführt. Pegunigalsidase alfa ist aufgrund seines Metabolismus ein unwahrscheinlicher Kandidat für Cytochrom-P450-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen. Elfabrio® ist ein Protein und daher wird davon ausgegangen, dass es über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegunigalsidase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Elfabrio[®] während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegunigalsidase alfa/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Elfabrio[®] in die Milch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Elfabrio[®] verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Elfabrio[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine Studien zur Bewertung der möglichen Auswirkungen von Pegunigalsidase alfa auf die menschliche Fertilität. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei manchen Patienten wurde Schwindelgefühl oder Vertigo nach der Verabreichung von Elfabrio[®] berichtet. Diese Patienten sollten bis zum Abklingen der Symptome auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

Überdosierung

Es gibt keine Berichte über eine Überdosierung von Elfabrio[®] während klinischer Studien. Die untersuchte Höchstdosis von Elfabrio[®] betrug 2 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen und es wurden keine spezifischen Anzeichen und Symptome nach den höheren Dosen identifiziert. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktion und Schmerz in einer Extremität. Bei Verdacht auf Überdosierung ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen.