

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)

Chiesi GmbH

Modul 4 A

Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Fabry

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.10.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.2.1 Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	38
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	39
4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte.....	42
4.2.5.2.4.1 Mortalität.....	42
4.2.5.2.4.2 Morbidität.....	43
4.2.5.2.4.3 Sicherheit.....	58
4.2.5.2.5 Angewendete statistische Methoden.....	62
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	65
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	66
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	67
4.2.5.5.2 Darstellung der Subgruppen im Dossier.....	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74

4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	76
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	77
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	78
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	86
4.3.1.3.1.1	Mortalität	89
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Mainz Severity Score Index	90
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Schmerzen – Veränderung des Schmerzerlebens gemessen anhand des BPI-SF.....	106
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Schmerzen – Häufigkeit der Schmerzmittleinnahme und Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel	147
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Auftreten von Fabry Clinical Events.....	152
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS	155
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR.....	160
4.3.1.3.1.8	Morbidität: Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi	163
4.3.1.3.1.9	Sicherheit: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen.....	171
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	193
4.3.1.3.2.1	Durchgeführte Subgruppenanalysen – RCT.....	194
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm– RCT ..	209
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	215
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	215
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	215
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	215
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	215
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	216
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	216
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	218
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	219
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	219
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	219
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	220
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	220
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	221

4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	222
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	222
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	222
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	223
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	224
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	224
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	224
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	224
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	227
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	242
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	242
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	242
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	242
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	243
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	243
4.6	Referenzliste.....	244
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		250
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		253
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		255
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		256
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		261
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		273
Anhang 4-G : Ergebnisse des Interim-Datenschnitts sowie Subgruppenanalysen		285

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs von Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta auf Endpunktebene inklusive Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus der Studie BALANCE.....	19
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa	28
Tabelle 4-4: In BALANCE erhobene Patientencharakteristika	38
Tabelle 4-5: Übersicht der in der Studie BALANCE erhobenen und im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	40
Tabelle 4-6: Übersicht der als Fabry Clinical Event definierten Symptome	52
Tabelle 4-7: Übersicht über die a priori geplanten Subgruppenanalysen	68
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT BALANCE (ITT-Population)	80
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand des MSSI.....	90
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand des MSSI in BALANCE	91
Tabelle 4-20: Rücklaufquoten für die Erfassung der Krankheitsschwere mittels MSSI in BALANCE.....	91

Tabelle 4-21: Veränderung des MSSI-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE.....	92
Tabelle 4-22: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des MSSI-Scores (Gesamtscore) in BALANCE.....	93
Tabelle 4-23: Veränderung des MSSI-Scores der neurologischen Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE.....	94
Tabelle 4-24: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der neurologischen Symptomdomäne des MSSI in BALANCE.....	94
Tabelle 4-25: Veränderung des MSSI-Scores der kardiovaskulären Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE.....	96
Tabelle 4-26: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der kardiovaskulären Symptomdomäne des MSSI in BALANCE.....	96
Tabelle 4-27: Veränderung des MSSI-Scores der renalen Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE.....	98
Tabelle 4-28: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der renalen Symptomdomäne des MSSI in BALANCE.....	99
Tabelle 4-29: Veränderung des MSSI-Scores der allgemeinen Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE.....	100
Tabelle 4-30: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der allgemeinen Symptomdomäne des MSSI in BALANCE.....	101
Tabelle 4-31: Anteil der Patient*innen mit milder Erkrankung (MSSI-Score < 20 Punkte) zu Woche 104 in BALANCE.....	102
Tabelle 4-32: Anteil der Patient*innen mit milder oder moderater Erkrankung (MSSI-Score ≤ 40 Punkte) zu Woche 104 in BALANCE.....	102
Tabelle 4-33: Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung der Krankheitsschwere gemäß MSSI-Kategorien zu Woche 104 in BALANCE.....	103
Tabelle 4-34: Anteil der Patient*innen mit Veränderung des MSSI-Scores (MID = 15%) zu Woche 104 in BALANCE.....	104
Tabelle 4-35: Anteil der Patient*innen mit Veränderung des MSSI-Scores in den verschiedenen Symptomdomänen (MID = 15%) zu Woche 104 in BALANCE.....	105
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung des Schmerzerlebens gemessen anhand des BPI-SF.....	106
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Schmerzerlebens gemessen anhand des BPI-SF in BALANCE.....	107
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den BPI-SF-Fragebogen in BALANCE.....	108
Tabelle 4-39: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „stärkster Schmerz“ in BALANCE.....	108
Tabelle 4-40: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „stärkster Schmerz“ in BALANCE.....	109
Tabelle 4-41: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „geringster Schmerz“ in BALANCE.....	110

Tabelle 4-42: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „geringster Schmerz“ in BALANCE	110
Tabelle 4-43: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „durchschnittlicher Schmerz“ in BALANCE	112
Tabelle 4-44: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „durchschnittlicher Schmerz“ in BALANCE	112
Tabelle 4-45: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „momentaner Schmerz“ in BALANCE	114
Tabelle 4-46: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „momentaner Schmerz“ in BALANCE	114
Tabelle 4-47: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „gesamter Schmerz“ in BALANCE	116
Tabelle 4-48: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Schmerz-Summenskala des BPI-SF „gesamter Schmerz“ in BALANCE	116
Tabelle 4-49: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ in BALANCE	118
Tabelle 4-50: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Interferenz-Summenskala des BPI-SF „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ in BALANCE	118
Tabelle 4-51: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ in BALANCE	120
Tabelle 4-52: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ in BALANCE	120
Tabelle 4-53: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ in BALANCE	122
Tabelle 4-54: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ in BALANCE	122
Tabelle 4-55: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ in BALANCE	124
Tabelle 4-56: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ in BALANCE	124
Tabelle 4-57: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ in BALANCE	126
Tabelle 4-58: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ in BALANCE	126
Tabelle 4-59: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ in BALANCE	128
Tabelle 4-60: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ in BALANCE	128
Tabelle 4-61: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ in BALANCE	130

Tabelle 4-62: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ in BALANCE.....	130
Tabelle 4-63: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ in BALANCE.....	132
Tabelle 4-64: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ in BALANCE.....	132
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „stärkster Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	134
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „geringster Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	135
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	136
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „momentaner Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	137
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Responderanalysen zur Schmerz-Summenskala „gesamter Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	138
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Responderanalysen zur Interferenz-Summenskala „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	139
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	140
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	141
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	142
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	143
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	144
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	145
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE.....	146
Tabelle 4-78: Operationalisierung der Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme und Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel.....	147
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme und Anzahl unterschiedlicher Schmerzmittel“ in BALANCE.....	148
Tabelle 4-80: Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme während gesamter Studiendauer in BALANCE.....	149
Tabelle 4-81: Mittlere Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel pro Patient*in in BALANCE.....	150

Tabelle 4-82: Mittlere Anzahl der Visiten pro Patient*in ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme in BALANCE	150
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Auftretens von Fabry Clinical Events (FCE).....	152
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten von Fabry Clinical Events (FCE) in BALANCE.....	153
Tabelle 4-85: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem FCE im Studienverlauf in BALANCE.....	153
Tabelle 4-86: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS	155
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS in BALANCE.....	156
Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L-VAS in BALANCE.....	156
Tabelle 4-89: Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE.....	157
Tabelle 4-90: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des EQ-5D-5L-VAS-Scores in BALANCE	158
Tabelle 4-91: Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 (MID = 7, 10 oder 15 Punkte) in BALANCE.....	159
Tabelle 4-92: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR	160
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR in BALANCE.....	161
Tabelle 4-94: eGFR-Slope zu Woche 104 in BALANCE	161
Tabelle 4-95: Operationalisierung der Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi	163
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi in BALANCE	164
Tabelle 4-97: Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE ...	165
Tabelle 4-98: Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 für Patient*innen mit einer Hypertrophie zu Baseline in BALANCE.....	167
Tabelle 4-99: Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 für Patient*innen ohne eine Hypertrophie zu Baseline in BALANCE.....	169
Tabelle 4-100: Operationalisierung der Sicherheit	171
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in BALANCE.....	172
Tabelle 4-102: Gesamtraten UE, SUE, schwere UE, Therapieabbruch aufgrund von UE und Todesfälle in BALANCE	173
Tabelle 4-103: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE, SUE oder schwerem UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse in BALANCE – Sensitivitätsanalyse.....	175

Tabelle 4-104: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in BALANCE – Systemorganklassen (SOC).....	176
Tabelle 4-105: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in BALANCE – Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms, PT).....	179
Tabelle 4-106: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem SUE in BALANCE – SOC	185
Tabelle 4-107: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem SUE in BALANCE – PT Brustkorbschmerz.....	186
Tabelle 4-108: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem schweren UE in BALANCE – SOC	186
Tabelle 4-109: Vergleich der Gesamtzahl von infusionsbedingten Reaktionen während der Infusion sowie innerhalb von 2 bzw. 24 Stunden nach der Infusion in BALANCE	188
Tabelle 4-110: Anteil der Patient*innen mit mindestens einer IRR _{2h} , aufgeteilt nach Schweregrad der IRR sowie für Therapieabbrüche aufgrund einer IRR _{2h} in BALANCE.....	189
Tabelle 4-111: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem IRR _{24h} , aufgeteilt nach Schweregrad der IRR sowie für Therapieabbrüche aufgrund einer IRR _{24h} in BALANCE ...	190
Tabelle 4-112: Anteil der Patient*innen mit IgG-ADA bzw. neutralisierenden ADA in BALANCE.....	192
Tabelle 4-113: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für BALANCE	195
Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für BALANCE	196
Tabelle 4-115: Entwicklung der renalen Symptomkategorie des Mainz Severity Score Index im zeitlichen Verlauf in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	209
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Responderanalyse für Verschlechterung des BPI-SF-Scores in der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“ in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline.....	210
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ in BALANCE – Subgruppe eGFR-Kategorie zu Baseline...	211
Tabelle 4-118: Ergebnisse der EQ-5D-5L VAS in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline.....	213
Tabelle 4-119: Patient*innen mit IgG-ADA zu Woche 104 in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	214
Tabelle 4-120: Liste der eingeschlossenen Studien	215
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	216
Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	217
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	218

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	220
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	220
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	220
Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	223
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	223
Tabelle 4-132: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs von Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta auf Endpunktebene inklusive Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus der Studie BALANCE.....	228
Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	242
Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BALANCE	261
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BALANCE	274

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Übersicht der zur Beurteilung der Krankheitsschwere berücksichtigten Symptome gemäß MSSI.....	44
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des MSSI-Scores (Gesamtscore).....	93
Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der neurologischen Symptomdomäne des MSSI.....	95
Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der kardiovaskulären Symptomdomäne des MSSI.....	97
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der renalen Symptomdomäne des MSSI.....	99
Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der allgemeinen Symptomdomäne des MSSI.....	101
Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „stärkster Schmerz“	109
Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „geringster Schmerz“	111
Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“	113
Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „momentaner Schmerz“	115
Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf des Mittelwertes der gemittelten Skalenwerte als „gesamter Schmerz“	117
Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf des Mittelwertes der Interferenz-Summenskala als „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“	119
Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“	121
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“	123
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“	125
Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“	127
Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“	129
Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“	131
Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“	133

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Time-to-Event-Analyse für Zeit bis zum Auftreten eines FCE.....	154
Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des EQ-5D-5L-VAS-Scores.....	158
Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf der Entwicklung der Mittelwerte des LVMi in der Gesamtpopulation.....	166
Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf der Entwicklung der Mittelwerte des LVMi bei Patient*innen mit Hypertrophie zu Baseline.....	168
Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf der Entwicklung der Mittelwerte des LVMi bei Patient*innen ohne Hypertrophie zu Baseline	170
Abbildung 4-26: Darstellung des Patientenflusses der Studie BALANCE gemäß CONSORT	272

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACEi	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ERT	Enzyme Replacement Therapy (dt. Enzymersatztherapie)
FCE	Fabry Clinical Event
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP	Gute Laborpraxis
IRR	Infusionsbedingte Reaktion
ITT	Intention to treat
LSM	Least Square Mean
LSMD	Least Square Mean Difference
LVMi	Linksventrikulärer Massenindex
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimum Important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MSSI	Mainz Severity Score Index
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial

RD	Risiko-Differenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UPCR	Urine Protein/Creatinine Ratio
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) zur langfristigen Enzymersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Grundlage der Zulassung und den verfügbaren Studien zu bestimmen. Hierzu werden im vorliegenden Modul 4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Am 27. Oktober 2022 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem eine zVT für Pegunigalsidase alfa in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet Morbus Fabry definiert wurde (Beratungsanforderung 2022-B-200) [1]. Die für das vorliegende Dossier gewählte zVT folgt der Definition des G-BA (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2) und lautet wie folgt:

Für Erwachsene mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase):

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (Migalastat nur für Patient*innen, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen)

Datenquellen

Die in diesem Dossier präsentierten Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa zur Behandlung des Morbus Fabry basieren auf der Auswertung der Studie BALANCE.

Die Studie BALANCE ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, parallele Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pegunigalsidase alfa in der zugelassenen Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht als zweiwöchentliche Infusion bei Patient*innen mit Morbus Fabry im Vergleich zu Agalsidase beta untersuchte.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Studiendaten, die für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Durchführung direkter Vergleiche sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 4-1):

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa

#	Kategorie	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien
2	Intervention	Zweiwöchentliche Infusion von Pegunigalsidase alfa mit einer Dosis von je 1 mg/kg Körpergewicht	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> - Agalsidase alfa oder - Agalsidase beta oder - Migalastat (nur für Patient*innen, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen) Applikation, Dosis und Anwendungsfrequenz nach Fachinformation [2-4].	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet (Endpunkte s. Abschnitt 4.2.1)	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
5	Studiendesign	RCT mit Studiendauer \geq 6 Monate	Keine RCT oder Studiendauer $<$ 6 Monate
6	Publikationstyp	Studienberichte, Primärstudien- oder ausführliche Ergebnisdarstellung im Studienregister verfügbar; Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Keine Studienberichte, Primärstudien- oder ausführliche Ergebnisdarstellung im Studienregister verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie ist entsprechend den Anforderungen für eine randomisierte kontrollierte Studie gemäß dem CONSORT-Statement präsentiert (siehe Anhang 4-E). Hierfür wurden die Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus dem Studienprotokoll sowie dem Studienbericht extrahiert. Die Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patient*innen wurden entsprechend der Dossier-vorlage in einem Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte sowohl auf Ebene der einzelnen Endpunkte als auch auf Studienebene. Dabei wurde das Verzerrungspotential als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Grundaussagen der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würden – in diesem Fall wird das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft. Die Ergebnisse der Bewertungen wurden in den entsprechenden Bewertungsbögen der Dossier-vorlage dokumentiert (siehe Anhang 4-F).

Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegunigalsidase alfa sind in Abschnitt 4.3.1 für alle patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch dargestellt und beschrieben. Da nur eine Studie den Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur Durchführung direkter Vergleiche entsprach, war eine Zusammenfassung der Ergebnisse mehrerer Studien in Form einer Meta-Analyse nicht möglich. Die abschließende Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa wurde unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Qualität und Evidenzstufe der bewertungsrelevanten Studie vollzogen (siehe Abschnitt 4.4).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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.

In der nachfolgenden Tabelle 4-2 wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse der zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa herangezogenen Endpunkte präsentiert. Der Zusatznutzen wird pro Endpunkt eingeschätzt.

Tabelle 4-2: 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 Schmerzmittelinnahme 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	–
Gesamtrate UE, SUE, schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede		

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] (p-Wert ^{a)}) (Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- schein- lichkeit
UE nach SOC, SUE nach SOC bzw. PT	Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede	Zusatznutzen nicht belegt, kein Schaden ¹	–
UE nach PT:			
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	Zusatznutzen nicht belegt, kein Schaden ¹	–
Schwere UE nach SOC:			
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.

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 Wirksamkeitseffekte auf den Vergleich der Patientenanteile der Responder, - für die binären Analysen der Sicherheitseffekte 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; MSSSI: Mainz Severity Score Index; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FCE: Fabry Clinical Event

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 MSSSI-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 Immunität 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 Schmerzmittel 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 Parallelgruppendedesign. Die Studiendauer betrug 2 Jahre (104 Wochen) und ist daher geeignet, 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).

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) zur langfristigen Enzyersatztherapie von erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Grundlage der Zulassung und den verfügbaren Studien zu bestimmen. Studien mit einer randomisierten Verteilung der Teilnehmer sowie einem Kontrollarm mit einer Behandlung gemäß der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden hierfür bevorzugt herangezogen.

Pegunigalsidase alfa ist zugelassen zur langfristigen Enzyersatztherapie bei erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).

Am 27. Oktober 2022 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem eine zVT für Pegunigalsidase alfa in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet Morbus Fabry definiert wurde (Beratungsanforderung 2022-B-200) [1]. Die für das vorliegende Dossier gewählte zVT folgt der Definition des G-BA (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2) und lautet wie folgt:

Für Erwachsene mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase):

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (Migalastat nur für Patient*innen, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen)

Patientenpopulation

Die zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase) [5].

Intervention

Laut Fachinformation erfolgt die Verabreichung von Pegunigalsidase alfa mittels intravenöser Infusion in zweiwöchentlichem Abstand. Die Dosierung basiert auf dem Körpergewicht der Patient*innen und beträgt 1 mg/kg [5].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie im Beratungsgespräch am 27. Oktober 2022 vom G-BA festgelegt und in der zugehörigen Niederschrift entsprechend dokumentiert, besteht folgende zVT für Pegunigalsidase alfa in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet [1]:

Für Erwachsene mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase):

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen. Dies umfasst, „dass die Behandlung mit Migalastat nur bei den Patientinnen und Patienten erfolgen darf, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde. **Nur für diese Population ist Migalastat eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption.**“ [Hervorhebung durch Chiesi] [1]. 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 [2]. Somit kommt Migalastat nur für eine eingeschränkte Teilpopulation des Anwendungsgebiets in Frage (vgl. Ausführungen in Modul 3).

Endpunkte

Das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens wird hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Effekte aus den Kategorien Mortalität, Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen anhand patientenrelevanter Endpunkte dargestellt.

Das Ausmaß der Verbesserung in der Kategorie **Mortalität** wird anhand der Anzahl der Todesfälle bestimmt. Patientenrelevante Endpunkte in der Kategorie **Morbidität** sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Einschätzung des G-BA [1] insbesondere:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Symptome einer Niereninsuffizienz

- kardiale Symptome
- polyneuropathische Symptome, wie z. B. Schmerzen, Parästhesien
- weitere neurologische Symptome
- gastrointestinale Symptome
- Dyspnoe
- Hörminderung
- Gleichgewichtsstörungen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Darüber hinaus existieren auch noch weitere patientenrelevante Endpunkte für Morbus Fabry wie die Veränderung der Krankheitsschwere und das Auftreten krankheitsspezifischer Ereignisse (bspw. transitorische ischämische Attacken, Schlaganfälle, Herzinfarkte, erstmalige Dialysepflichtigkeit). Auch die (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR; Estimated Glomerular Filtration Rate) ist ein wichtiger Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet, da der Verlust der Nierenfunktion ein charakteristisches Symptom des Morbus Fabry ist (vgl. Modul 3 und Abschnitt 4.2.5.2.4.2.6). Die eGFR stellt einen wichtigen klinischen Parameter zur Messung der Nierenfunktion dar. So dient sie nicht nur dem rechtzeitigen Erkennen der prognostisch ungünstigen Fabry-Nephropathie, sondern es werden bei Erreichen bestimmter Schwellenwerte der eGFR zusätzliche patientenrelevante therapeutische Maßnahmen wie beispielsweise eine Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich. Somit kann über den längerfristigen Verlauf dieses Parameters auch eine Aussage zur zukünftigen Belastung der Patient*innen durch die Krankheit getroffen werden.

Das Ausmaß der Verbesserung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** kann grundsätzlich sowohl über krankheitsspezifische als auch generische Fragebögen zur Lebensqualität erfasst werden. Für Morbus Fabry können derzeit noch keine abgeschlossenen klinischen Studien mit einer Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels eines krankheitsspezifischen Fragebogens vorliegen, da der erste Morbus-Fabry-spezifische Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität erst 2022 eingeführt wurde [6]. Daher verwenden alle bislang durchgeführten und derzeit noch in Durchführung befindlichen klinischen Studien zu Morbus Fabry keine krankheitsspezifischen Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität.

Die Kategorie Verringerung von **Nebenwirkungen** wird anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE, Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE sowie deren Differenzierung nach Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt.

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) liefern aus Sicht der evidenzbasierten Medizin die zuverlässigsten Ergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Der Zusatznutzen soll gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 3 der Verfahrensordnung

(VerfO) des G-BA grundsätzlich anhand von Studien der höchsten Evidenzstufe quantifiziert werden, und nur falls dies unmöglich ist, können Studien der bestverfügbaren Evidenz herangezogen werden. Somit sind Ergebnisse aus RCT bevorzugt zu berücksichtigen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Studiendaten, die für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Durchführung direkter Vergleiche sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 4-3):

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa

#	Kategorie	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose	Die Patientenpopulation entspricht nicht den Einschlusskriterien
2	Intervention	Zweiwöchentliche Infusion von Pegunigalsidase alfa mit einer Dosis von je 1 mg/kg Körpergewicht	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> - Agalsidase alfa oder - Agalsidase beta oder - Migalastat (nur für Patient*innen, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen) Applikation, Dosis und Anwendungsfrequenz nach Fachinformation [2-4].	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet (Endpunkte s. Abschnitt 4.2.1)	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet

#	Kategorie	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
5	Studiendesign	RCT mit Studiendauer \geq 6 Monate	Keine RCT oder Studiendauer $<$ 6 Monate
6	Publikationstyp	Studienberichte, Primärstudien- daten oder ausführliche Ergebnisdarstellung im Studienregister verfügbar; Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Keine Studienberichte, Primärstudien- daten oder ausführliche Ergebnis- darstellung im Studienregister verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch

Patientenpopulation und Intervention

Die Einschlusskriterien bzgl. Patientenpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa [5]. Bei der Intervention werden nur Studien berücksichtigt, bei denen Pegunigalsidase alfa in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 27. Oktober 2022 wie folgt definiert [1]:

Für Erwachsene mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase):

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat.

Der G-BA hat in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dazu folgendes festgehalten: „Die Geschäftsstelle weist auf die Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hin und erläutert, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen seien. Dies umfasse auch, dass die Behandlung mit Migalastat nur bei den Patientinnen und Patienten erfolgen darf, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde. **Nur für diese Population ist Migalastat eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption.**“ [Hervorhebung durch Chiesi] [1]

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Es werden nur Studien berücksichtigt, bei denen Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (nur für Patient*innen, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde) in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation [2-4] verabreicht wurde.

Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Abschnitt 4.2.1 benannt. Es werden Studien in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgenommen, sofern sie mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit untersuchen.

Studientyp und Studiendauer

RCT sind Studien der höchsten Evidenzstufe mit der höchsten Ergebnissicherheit, daher wird dieser Studientyp bevorzugt berücksichtigt. Da es sich bei Morbus Fabry um eine chronische

Erkrankung handelt, wird eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten als notwendig erachtet [7].

Publikationstyp

Hinsichtlich des Publikationstyps werden nur Studien eingeschlossen, die als Vollpublikation mit primären Daten oder als ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister oder einer Studiendatenbank vorliegen. Es werden dabei ausschließlich Publikationen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Die verwendete Suchstrategie besteht aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Intervention und ist an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung der Suche erfolgte nicht. Die Suchstrategien je Datenbank sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informations-

system (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche in Studienregistern erfolgte entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) und European Clinical Trials Register (EU-CTR). Es wurden je nach Möglichkeiten in der jeweiligen Datenbank Schlagworte zur Intervention verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die verwendete Suchstrategie wurde an die jeweiligen Plattformen angepasst und in Anhang 4-B dokumentiert.

Über die Studienregistersuche und die Literaturrecherche wurde die Studie BALANCE (NCT02795676) als einzige RCT identifiziert. Daher wurde nach Ergebnisberichten zu dieser Studie in den Suchportalen „Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency“ sowie „AMIS Arzneimittelinformationssystem“ gesucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Den oben genannten Vorgaben entsprechend wurde auf der Internetseite des G-BA am 25.07.2023 eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pegunigalsidase alfa durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden der Name des Wirkstoffs sowie die NCT-Nummer als auch der Name der bereits identifizierten Studie „BALANCE“ (NCT02795676) verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung selektierten zwei Personen unabhängig voneinander die in der bibliographischen Literaturrecherche und in der Registersuche identifizierten Treffer. Hierfür wurden in einem ersten Schritt mehrfache Treffer aus den Suchergebnissen entfernt. Nachfolgend wurden die verbleibenden Ergebnisse anhand ihres Titels und Abstracts auf Relevanz überprüft und derart identifizierte Treffer einem abschließenden Volltextscreening unterzogen. Die Ausschlussgründe werden in Anhang 4-C und Anhang 4-D dokumentiert. Abweichende Beurteilungen zwischen den beiden Personen wurden diskutiert, bis ein Konsens erreicht war.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Das Verzerrungspotential der in der eingeschlossenen Studie erhobenen Daten wurde sowohl auf Studienebene als auch für jeden Endpunkt individuell untersucht und bewertet. Dabei bildeten die in Anhang 4-F dargestellten Fragen und Kriterien die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotentials.

Zur Bewertung des Verzerrungspotentials der identifizierten RCT BALANCE wurden entsprechend den oben genannten Vorgaben folgende Verzerrungsaspekte berücksichtigt:

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient*innen sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterhebenden
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene wurden tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde gemäß oben genannten Vorgaben das Verzerrungspotential als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotential liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Grundaussagen der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie ist entsprechend den Anforderungen für eine randomisierte kontrollierte Studie gemäß dem CONSORT-Statement präsentiert (siehe Anhang 4-E). Hierfür wurden die Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus dem Studienprotokoll sowie dem Studienbericht extrahiert. Die Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patient*innen wurden entsprechend der Dossievorlage in einem Flow-Chart dargestellt (siehe Anhang 4-E).

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

4.2.5.2.1 Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es wurde eine RCT zu Pegunigalsidase alfa im Anwendungsgebiet Morbus Fabry identifiziert: die Studie BALANCE. Diese zulassungsrelevante Phase-3-Studie wurde von 2016 bis 2021 durchgeführt. Für die Studie wurden erwachsene Morbus-Fabry-Patient*innen im Alter von 18 bis 60 Jahren rekrutiert, die seit mindestens einem Jahr eine Enzymersatztherapie mit dem Wirkstoff Agalsidase beta erhielten und seit mindestens 6 Monaten eine stabile Dosis erhielten. Morbus Fabry stellt eine seltene Erkrankung dar (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3), bei der die Patient*innen je nach Geschlecht eine im Mittel um 10 bis 20 Jahre eingeschränkte Lebenserwartung haben. Grundsätzlich steht daher für klinische Studien nur eine eingeschränkte Zahl an potentiellen Proband*innen zur Verfügung, sodass eine längere Rekrutierungsphase benötigt wird, um eine bestimmte Anzahl an Patient*innen zu rekrutieren. Dadurch verlängert sich die gesamte Laufzeit der Studie. Dies führt dazu, dass die Zulassung des Wirkstoffes erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen kann und daher Patient*innen, die nicht im Rahmen der Studie mit dem neuen Wirkstoff behandelt werden, länger auf die Therapie mit dem neuen Wirkstoff warten müssen und in der Zwischenzeit möglicherweise nicht optimal behandelt werden können.

Die Studie BALANCE beinhaltete zwei Behandlungsarme, um den neuen Wirkstoff Pegunigalsidase alfa mit einer bereits zugelassen Enzymersatztherapie, Agalsidase beta, vergleichen

zu können. Da der Wirkstoff Agalsidase beta durch die vom G-BA definierte zVT abgedeckt ist [1], kann der im Rahmen der BALANCE-Studie durchgeführte direkte Vergleich zur Nutzenbewertung herangezogen werden und wird dementsprechend im Dossier dargestellt. Die Studiendauer mit einem Behandlungszeitraum von 24 Monaten wurde vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 27. Oktober 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-200) als angemessen beurteilt [1].

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der Studie BALANCE wurden demographische Daten, Informationen zur medizinischen Vorgeschichte und Begleiterkrankungen, krankheitsspezifische Charakteristika sowie Angaben zur Medikamenteneinnahme zu Studienbeginn erhoben, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu untersuchen.

Folgende Patientencharakteristika wurden erhoben:

Tabelle 4-4: In BALANCE erhobene Patientencharakteristika

Patientencharakteristika der Studie BALANCE	Statistische Maße und Strata
Demografische Charakteristika	
Geschlecht	n (%) Männlich; weiblich
Alter [Jahre]	MW, SD, Median, SE, Minimum, Maximum
Abstammung	n (%) Asiatisch; schwarz/afro-amerikanisch; weiß/kaukasisch
Region	n (%) USA, Europa
Körpergröße [cm]	MW, SD, Median, SE, Minimum, Maximum
Körpergewicht [kg]	MW, SD, Median, SE, Minimum, Maximum
Krankheitsspezifische Charakteristika	
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	MW, SD, Median, SE, Minimum, Maximum
eGFR-Kategorie [ml/min/1,73 m ²]	n (%) ≤ 60; 60 < x ≤ 90; > 90
eGFR-Slope zu Baseline [ml/min/1,73 m ² /Jahr]	MW, SD, Median, SE, Minimum, Maximum
UPCR-Stratifizierung beim Screening [g/g]	n (%) < 1; ≥ 1
Behandlung mit ACEi/ARB	n (%) Ja; nein
Dauer der letzten kontinuierlichen Agalsidase-Beta-Behandlung [Monate]	MW, SD, Median, SE, Minimum, Maximum
Klassifizierung des Morbus Fabry	n (%) Klassisch; nicht-klassisch

Patientencharakteristika der Studie BALANCE	Statistische Maße und Strata
ADA-Status zu Baseline	n (%) Positiv; negativ

ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ADA: Anti-Drug-Antikörper; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UPCR: Urine Protein/Creatinine Ratio

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Morbus Fabry ist eine fortschreitende Erkrankung, die zu einer Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen führen kann. Beteiligt sind typischerweise die Nieren, das Herz, das zentrale und periphere Nervensystem, der Gastrointestinaltrakt, die Ohren, die Augen und die Haut. Als besonders belastend erleben die Patient*innen dabei in der Regel die Fabry-assoziierten chronischen Schmerzen und die gastrointestinalen Beschwerden. Als potenziell lebenslimitierende Manifestationen stehen die fortschreitende Niereninsuffizienz, rezidivierende Schlaganfälle und kardiovaskuläre Komplikationen bis hin zum Myokardinfarkt im Vordergrund.

Ziel einer Therapie des Morbus Fabry ist es, die Progression von Organmanifestationen zu verhindern, Beschwerden zu reduzieren, sowie die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenserwartung zu verlängern. Bereits entstandene Organschäden sind nicht reversibel, somit ist die Stabilisierung der Erkrankung vorrangiges therapeutisches Ziel, um eine weitere Verschlechterung der bereits bestehenden Symptome sowie das Auftreten neuer Symptome zu verhindern oder hinauszuzögern.

Da es sich bei Morbus Fabry um eine chronische Erkrankung handelt, die einen progredienten Verlauf zeigt, fokussiert sich das Dossier auf die Auswertung der Ergebnisse zum Studienende in Woche 104, um die langfristige Entwicklung der Krankheit unter Therapie abzubilden. Die Ergebnisse der Interimsanalyse in Woche 52 sind ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Die in der Studie BALANCE erhobenen patientenrelevanten Endpunkte sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht der in der Studie BALANCE erhobenen und im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Darstellung im Dossier
Mortalität	
Aufgetretene Todesfälle	<ul style="list-style-type: none"> Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge erhoben (s. unten)
Morbidität	
Krankheitsschwere (mittels MSSI) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des MSSI-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE (Gesamtscore sowie Scores der einzelnen Domänen) Anteil der Patient*innen mit milder Erkrankung (MSSI-Score < 20 Punkte) zu Woche 104 in BALANCE Anteil der Patient*innen mit milder oder moderater Erkrankung (MSSI-Score ≤ 40 Punkte) zu Woche 104 in BALANCE Zusatzanalyse: Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung der Krankheitsschwere gemäß MSSI-Kategorien zu Woche 104 in BALANCE Zusatzanalyse: Anteil der Patient*innen mit Veränderung des MSSI-Scores (MID = 15%) zu Woche 104 in BALANCE (Gesamtscore sowie Scores der einzelnen Domänen)
Schmerzerleben (mittels BPI-SF) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.3)	<p>Für die beiden Summenskalen (Schmerzerleben, Beeinträchtigung durch Schmerz) sowie alle Symptom- und Interferenzskalen einzeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 Anteil der Patient*innen mit Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline (MID = 15 %) in Woche 104 Zusatzanalyse: Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 Zusatzanalyse: Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verschlechterung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104
Schmerzmittleinnahme (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.4)	<ul style="list-style-type: none"> Patient*innen ohne Schmerzmittleinnahme während gesamter Studiendauer in BALANCE (bezogen auf die Gesamtpopulation oder nur die Patient*innen ohne Schmerzmittleinnahme zu Baseline) Zusatzanalyse: Mittlere Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel pro Patient*in in BALANCE Zusatzanalyse: Mittlere Anzahl der Visiten pro Patient*in ohne berichtete Schmerzmittleinnahme in BALANCE

Endpunkt	Darstellung im Dossier
Fabry Clinical Events (FCE) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem FCE im Studienverlauf in BALANCE • Kaplan-Meier-Kurve der Time-to-Event-Analyse für Zeit bis zum Auftreten eines FCE
Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-5L VAS) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE • Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 (MID = 7, 10 oder 15 Punkte) in BALANCE
Nierenfunktion (mittels eGFR) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.7)	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR-Slope zu Woche 104 in BALANCE
Kardiale Hypertrophie (mittels LVMi) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE • Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 für Patient*innen mit einer Hypertrophie zu Baseline in BALANCE • Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 für Patient*innen ohne eine Hypertrophie zu Baseline in BALANCE
Körperliche Belastbarkeit (mittels Laufband-Ergometer-Test)	Dieser Endpunkt wird im vorliegenden Dossier nicht präsentiert, da für einen zu hohen Anteil der Patient*innen keine Werten vorliegen. So existieren zu Baseline Daten von nur 53,2 % und zum Studienende von 71,4 % der Patient*innen und somit nicht ausreichend Informationen für eine aussagekräftige Analyse und Interpretation der Ergebnisse.
Sicherheit und Verträglichkeit	
Unterwünschte Ereignisse (UE) mit Todesfolge UE Schwerwiegende UE (SUE) Schwere UE Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten UE, SUE, schwere UE, Therapieabbruch aufgrund von UE und Todesfälle in BALANCE
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalysen zu den Gesamtraten für UE, SUE, schwere UE) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE, SUE oder schwerem UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse in BALANCE – Sensitivitätsanalyse
UE nach SOC und PT (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in BALANCE – Systemorganklassen (SOC) • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in BALANCE – Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms, PT)

Endpunkt	Darstellung im Dossier
SUE nach SOC und PT (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem SUE in BALANCE – SOC • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem SUE in BALANCE – PT
Schwere UE nach SOC und PT (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem schweren UE in BALANCE – SOC
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE nach SOC und PT (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6)	<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptiv
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI): <ul style="list-style-type: none"> • Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.7.1) • Anti-Drug-Antikörper (ADA) (Ergebnisse s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.7.2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Gesamtzahl von infusionsbedingten Reaktionen während der Infusion sowie innerhalb von 2 bzw. 24 Stunden nach der Infusion in BALANCE • Anteil der Patient*innen mit mindestens einer IRR_{2h}, aufgeteilt nach Schweregrad der IRR sowie für Therapieabbrüche aufgrund einer IRR_{2h} in BALANCE • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem IRR_{24h}, aufgeteilt nach Schweregrad der IRR sowie für Therapieabbrüche aufgrund einer IRR_{24h} in BALANCE • Anteil der Patient*innen mit IgG-ADA bzw. neutralisierenden ADA in BALANCE

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; MID: Minimum Important Difference; MSSI: Mainz Severity Score Index; FCE: Fabry Clinical Event; EQ-5D-5L VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; LVMi: Linksventrikulärer Massenindex; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; IRR: Infusionsbedingte Reaktion; ADA: Anti-Drug-Antikörper

4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

4.2.5.2.4.1 Mortalität

4.2.5.2.4.1.1 Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Patientenrelevanz und Validität

Bei Morbus Fabry handelt es sich um eine chronische Erkrankung die zu verschiedenen Komplikationen mit potentiell tödlichem Ausgang wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen führen kann und daher vor allem unbehandelt zu einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung führt [8]. Die Mortalität ist ein in der VerFO des G-BA definierter patientenrelevanter Endpunkt [9].

Operationalisierung

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Dabei wurden alle UE mit Todesfolge, die während der Studie auftraten, gezählt. Die Beschreibung der Methoden zur Auswertung von UE sind in Abschnitt 4.2.5.2.4.3.1 hinterlegt.

4.2.5.2.4.2 Morbidität

4.2.5.2.4.2.1 Krankheitsschwere (mittels MSSI)

Patientenrelevanz und Validität

Morbus Fabry ist gekennzeichnet durch eine patientenindividuell sehr variable Ausprägung der Erkrankung. Zudem können auch die einzelnen Symptome in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen [8]. Zur Beurteilung der Krankheitsschwere bzw. der Belastung durch die krankheitsspezifischen Symptome ist daher eine Vielzahl von Parametern zu berücksichtigen. Um eine derartige Beurteilung zu strukturieren und so die kontinuierliche und konsistente Überwachung des Krankheitszustandes von Patient*innen mit Morbus Fabry zu erleichtern, wurde der Mainz Severity Score Index (MSSI) 2004 als Instrument eingeführt und im Rahmen der Erstpublikation validiert [10].

Grundlage des MSSI ist die interdisziplinäre Untersuchung der Patient*innen, wobei insgesamt vier Symptomdomänen abgedeckt werden. Neben der Untersuchung des Allgemeinzustandes werden neurologische, kardiovaskuläre und renale Symptome erfasst. Die Gewichtung der verschiedenen Symptome erfolgt entsprechend ihres Anteils an der Schwere der Erkrankung. Hierbei werden Punkte entsprechend der Schwere des Symptoms vergeben (siehe Tabelle 1 in Anhang 4-G). Beispielsweise ist das Symptom „Tinnitus“ zwar diagnostisch relevant, stellt jedoch zumindest bei geringer Ausprägung keine schwerwiegende Beeinträchtigung für die Patient*innen dar und wird daher nur minimal gewichtet (bei Vorliegen eines milden Tinnitus eine Punktzahl von 1), wohingegen Symptome einer Niereninsuffizienz (bei Nierenversagen im Endstadium eine Punktzahl von 12) oder kardiologische Beschwerden (bei Vorliegen einer Kardiomyopathie eine Punktzahl von 8) stark gewichtet werden. Somit haben vor allem Symptome mit einer hohen Patientenrelevanz, beispielsweise eine therapiebedürftige Niereninsuffizienz, die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit oder auch zerebrovaskuläre Symptome wie ein Schlaganfall einen vergleichsweise starken Einfluss auf den MSSI und führen zu einem hohen MSSI-Score. Das Auftreten vieler vergleichsweise weniger schwerer Symptome spiegelt sich ebenso in einem höheren MSSI-Score wider, da dies gleichermaßen eine ausgeprägte Krankheitssymptomatik und damit Beeinträchtigung der Patient*innen abbildet.

Eine Übersicht der für die Beurteilung der Krankheitsschwere gemäß des MSSI berücksichtigten Symptome ist in der nachfolgenden Abbildung gegeben. Eine detaillierte Auflistung aller Symptome inklusive der verschiedenen Ausprägungen sowie der ihnen zugeordneten Punktzahl ist in Anhang 4-G hinterlegt.

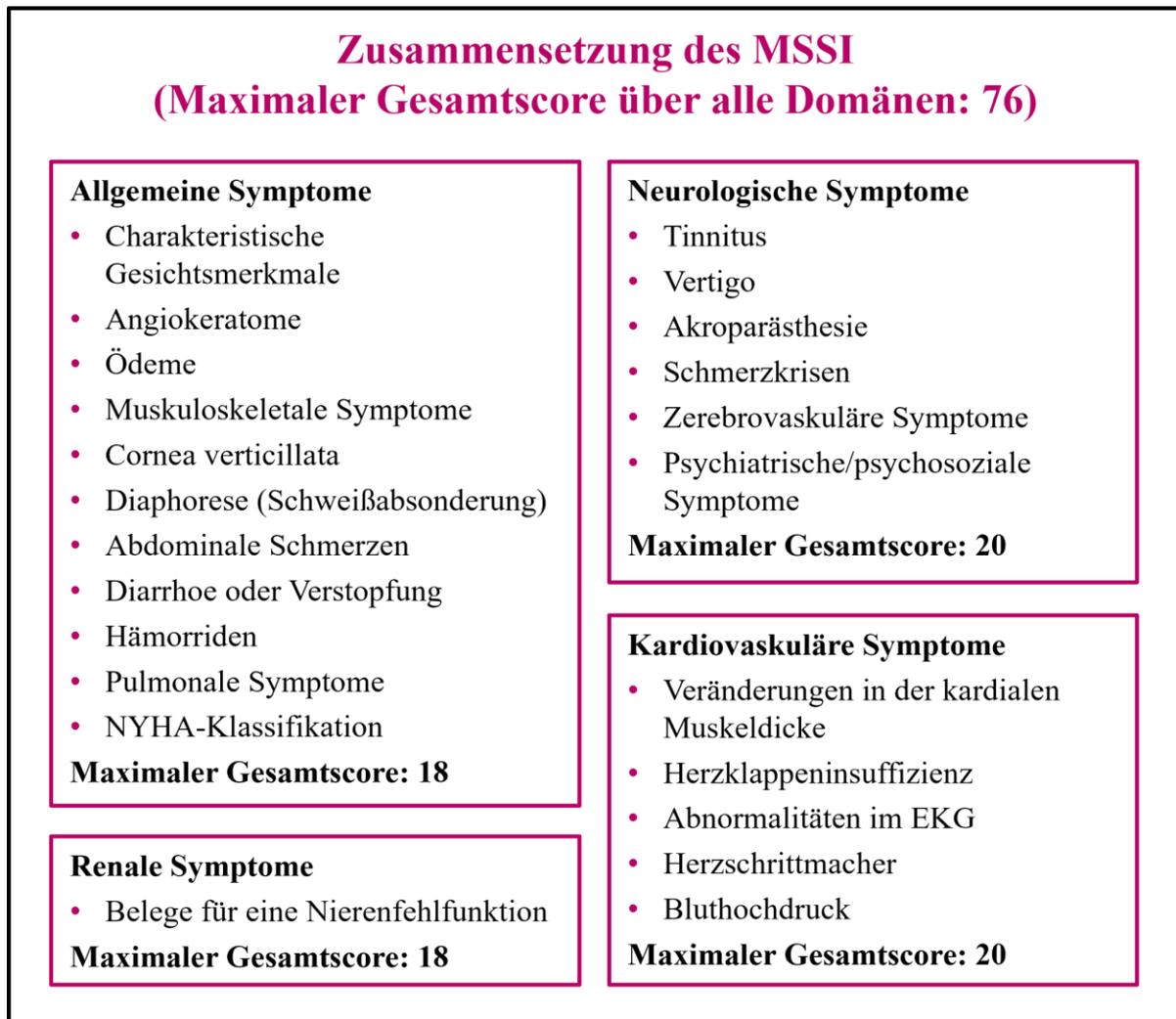


Abbildung 4-1: Übersicht der zur Beurteilung der Krankheitsschwere berücksichtigten Symptome gemäß MSSI

Bei der Validierung des MSSI konnte eine adäquate Abbildung der Krankheitsschwere des Morbus Fabry gezeigt werden. Des Weiteren war eine klare Abgrenzung zu Patient*innen mit Morbus-Fabry-ähnlichen Krankheitsbildern anhand des MSSI sowohl über den Gesamtscore als auch über die vier einzelnen Symptomdomänen möglich [10]. Darüber hinaus zeigt sich nach einjähriger Behandlung der Patient*innen mit einer Enzymersatztherapie eine signifikante Reduktion des MSSI-Scores, wobei auch in den Domänen für allgemeine, neurologische und kardiovaskuläre Symptome jeweils eine signifikante Reduktion des Scores erreicht werden konnte [10]. Der MSSI wurde seit seiner Einführung in einer Vielzahl klinischer Studien und Untersuchungen eingesetzt und ist in der klinischen Forschung als valides Instrument zur Erfassung der Schwere der Erkrankung anerkannt [11-18].

Zur vereinfachten Beurteilung der Krankheitsschwere von Morbus-Fabry-Patient*innen wurden von den Autoren des MSSI zwei Schwellenwerte definiert, um milde, moderate und schwere Ausprägungen der Krankheit voneinander abzugrenzen. Die Grenze für das Vorliegen

einer milden Erkrankung liegt bei < 20 Punkten, für eine moderate Krankheitsschwere muss der Score im Bereich von 20 bis einschließlich 40 Punkten liegen, und bei > 40 Punkten liegt definitionsgemäß eine schwere Erkrankung mit hoher Belastung für den Patient bzw. die Patientin vor [10]. Der maximal erreichbare Score liegt bei 76 Punkten.

Es handelt sich beim MSSSI somit um ein validiertes und allgemein akzeptiertes Instrument, um die Krankheitsschwere des Morbus Fabry als patientenrelevanten Endpunkt abzubilden. Entsprechend der Definition aus § 2 Satz 3 AM-NutzenV, gemäß der der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ist, wird die Erfassung der Krankheitsschwere mittels MSSSI, und damit das Ausmaß der Belastung der Patient*innen durch ihre Erkrankung und die damit verbundenen Symptome, im vorliegenden Dossier zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Operationalisierung

Die Krankheitsschwere der Patient*innen auf Grundlage des MSSSI wurde bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 26, 52, 78 und 104 erfasst. Zur Auswertung des MSSSI wurde die ITT-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Grundlegend ist der MSSSI-Score als Summe der Scores aus den vier einzelnen Symptomdomänen zu betrachten, wobei sowohl dieser als auch die vier einzelnen Domänen validiert sind. Für diesen Gesamtscore sind auch die oben genannten Schwellenwerte definiert, anhand denen die Ausprägung der Krankheit in eine milde, moderate und schwere Form unterschieden werden kann. Zusätzlich können auch die Scorewerte der vier ebenfalls validierten Symptomdomänen separat betrachtet werden, wobei für diese jedoch keine spezifischen Schwellenwerte definiert sind.

Aufgrund der erstmaligen Verwendung dieses Instrumentes im Rahmen der Nutzenbewertung zur Erfassung der Krankheitsschwere sollen im vorliegenden Dossier die Ergebnisse dieses Endpunkts möglichst vollumfassend dargestellt werden. Auch wenn der Erhebungsbogen zur Erfassung der vorliegenden Symptome nicht von den Patient*innen selbst, sondern von den Ärzt*innen im Rahmen einer Untersuchung ausgefüllt wurde, wird der MSSSI wie ein patientenberichtetes Outcome präsentiert. Somit werden neben der Rücklaufquote auch die Verlaufsgrafiken zur Entwicklung des MSSSI-Scores im Studienverlauf dargestellt.

Hauptanalyse

MMRM: Veränderung des MSSSI-Scores gegenüber Baseline

Die Auswertung des MSSSI-Scores erfolgte post hoc in Form eines kontinuierlichen Endpunktes als Vergleich der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zum Studienende zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen mit milder bzw. moderater Krankheitsschwere*

Des Weiteren wurden post hoc ebenfalls verschiedene Responderanalysen durchgeführt. Auf Grundlage der von den Autoren des MSSSI definierten Schwellenwerte für eine milde bzw. moderate Erkrankung wurden mehrere Auswertungen für den MSSSI-Gesamtscore durchgeführt. Bei diesen Analysen wurden Responder als diejenige Patient*innen definiert, die zum Studienende höchstens eine milde (MSSSI-Gesamtscore < 20 Punkte) bzw. moderate Krankheitsschwere (MSSSI-Gesamtscore \leq 40 Punkte) aufwiesen.

Zusatzanalysen

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen mit Verbesserung der Krankheitsschwere-Kategorie*

Darüber hinaus wurde eine weitere Auswertung durchgeführt, bei der Responder als diejenigen Patient*innen definiert wurden, die zum Studienende eine Verbesserung der Krankheitsschwere gemäß MSSSI um mindestens eine Stufe, d. h. von schwer zu moderat oder mild bzw. von schwer oder moderat zu mild, erreicht hatten. Somit wurden in dieser Auswertung nur Patient*innen mit einer Verbesserung ihres Scores von einer höheren in eine niedrigere Kategorie der Krankheitsschwere als Responder berücksichtigt.

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen mit Veränderung des MSSSI-Scores (MID = 15 %)*

Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage wurden ergänzend Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als Minimum Important Difference (MID) für eine relevante Veränderung berechnet. Diese Auswertung wurde sowohl für eine Verbesserung im MSSSI-Gesamtscore als auch in den vier einzelnen Domänen durchgeführt, wobei dies für den Gesamtscore aufgrund der vorliegenden Definition von Responseschwellen für die Unterscheidung zwischen verschiedenen Schweregraden der Erkrankung (s. oben) von untergeordneter Relevanz ist. Umgerechnet auf die jeweiligen Skalenspannweiten entspricht die Responseschwelle von 15 % einem Wert von 2,7 oder 3 Punkten (bei 18 bzw. 20 Punkten als Maximalwert einer Skala) für die einzelnen Symptomdomänen bzw. 11,4 Punkten für die Skala des Gesamtscores. Für die Responderanalyse wurden die aufgerundeten ganzzahligen Punktwerte als Schwelle angelegt, da die Patient*innen nur ganzzahlige Scorewerte erreichen konnten.

Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.4.2 Schmerzen – Schmerzerleben (mittels BPI-SF)

Patientenrelevanz und Validität

Eines der frühesten und auch häufigsten und belastendsten Symptome des Morbus Fabry sind Schmerzen, die sowohl episodisch als auch chronisch auftreten und in Form sogenannter Schmerzkrisen sogar eine Hospitalisierung der Patient*innen erforderlich machen können [8].

Auch unter Behandlung leiden Patient*innen oftmals weiterhin unter Schmerzen [19-21]. Dem entsprechend wird auch in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Morbus Fabry die Schmerzlinderung im Rahmen der Reduktion der Beschwerden der Patient*innen in den Vordergrund gestellt [8].

Der BPI-SF-Fragebogen ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung des Schmerzerlebens sowie der wahrgenommenen Einschränkung verschiedener Lebensbereiche durch den erlebten Schmerz. Er besteht aus insgesamt neun Fragen, davon beziehen sich vier Fragen auf die **Stärke des wahrgenommenen Schmerzes** (Nummerierung der Fragen übernommen aus dem BPI-SF-Fragebogen):

Frage 3: größter Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden,

Frage 4: kleinster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden,

Frage 5: durchschnittlicher Schmerz,

Frage 6: aktueller Schmerz

sowie eine Frage mit insgesamt sieben Unterkategorien auf die **Beeinträchtigung durch den Schmerz** bezogen auf verschiedene Lebensaspekte innerhalb der letzten 24 Stunden:

Frage 9: Beeinträchtigung A) der allgemeinen Aktivität, B) der Stimmung, C) des Gehvermögens, D) des normalen Arbeitens (sowohl außerhalb und Haushalt), Belastbarkeit, E) der Beziehungen zu anderen Menschen, F) des Schlafs und G) der Lebensfreude.

Die Stärke der Schmerzen sowie der Grad der Einschränkung werden auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen/keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen/stärkste Beeinträchtigung) bewertet, d. h. höhere Scorewerte bedeuten eine stärkere Belastung der Patient*innen.

Für die Auswertung der Fragen zur **Stärke des Schmerzes** wird im Handbuch des Fragebogens eine separate Betrachtung der vier einzelnen Fragen empfohlen, wobei die zusätzliche Berechnung eines Komposits als Mittelwert der vier einzelnen Scores erwähnt wird. Für die **Beeinträchtigung durch den Schmerz** wird hingegen die Berechnung und Präsentation des Mittelwertes der sieben einzelnen Kategorien als typisches Vorgehen beschrieben, wobei für mindestens 50 %, d. h. vier der sieben Fragen Daten vorliegen sollten, um den Mittelwert zu berechnen [22].

Darüber hinaus werden in dem Fragebogen über vier weitere Fragen zusätzliche Aspekte zum Schmerzerleben abgefragt:

Frage 1: Ob es sich bei den am Tag der Beantwortung des Fragebogens aufgetretenen Schmerzen um „alltägliche“ Schmerzen, beispielsweise leichte Kopfschmerzen, Verstauchungen oder Zahnschmerzen, oder davon abweichende Schmerzen handelt.

Frage 2: Wo die Schmerzen lokalisiert sind (mittels einer schematischen Darstellung eines menschlichen Körpers in Vorder- und Rückansicht).

Frage 7: Welche Medikamente oder Behandlungen zur Linderung der Schmerzen eingenommen bzw. angewendet werden.

Frage 8: Wie hoch der Grad der Linderung der Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden durch die in der vorigen Frage dokumentierten Therapien ist (mittels einer Skala von 0 % (keine Linderung) bis 100 % (vollständige Linderung) in 10-%-Schritten, auf der ein Prozentwert eingekreist werden soll).

Die Frage zur Einordnung des Schmerztyps (Frage 1) wird vom Autor des Fragebogens als optional definiert und wurde hinsichtlich ihrer psychometrischen Eigenschaften nicht evaluiert. Die Fragen zur Medikamenteneinnahme und Grad der Linderung (Frage 7 und 8) haben sich nach Aussage des Autors in der Anwendung des Fragebogens nicht als nützlich erwiesen [22]. Dementsprechend waren diese optionalen bzw. nicht nützlichen Fragen (Frage 1, 7 und 8) auch nicht im Studienprotokoll von BALANCE zur Auswertung vorgesehen. Ebenso wurde die Lokalisation der Schmerzen nicht ausgewertet (Frage 2). Daher wird auch im vorliegenden Dossier auf eine Auswertung dieser Fragen verzichtet. Die eingenommenen Schmerzmittel wurden in der Studie BALANCE zudem unabhängig vom BPI-SF-Fragebogen zu jeder Visite erfasst und in einem separaten Endpunkt ausgewertet, weshalb eine Erhebung über diesen Fragebogen keine weiteren Erkenntnisse bringen würde (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2.3).

Die Patientenrelevanz von Schmerzen wurde bereits in verschiedenen Indikationen durch das IQWiG und den G-BA bestätigt [23-26]. Auch für Patient*innen mit Morbus Fabry wurde in dem ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Migalastat sowohl die Patientenrelevanz des Endpunktes Schmerzen als auch die hinreichende Validität des BPI-SF-Fragebogens vom G-BA bestätigt [27, 28]. Die prinzipielle Eignung des BPI-SF zur Erfassung von Schmerzen hat der G-BA auch im Beratungsgespräch zu Pegunigalsidase alfa bestätigt [1].

Operationalisierung

Der BPI-SF-Fragebogen wurde beim Screening sowie bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 26, 52, 78 und 104 von den Patient*innen ausgefüllt. Zur Auswertung dieses Endpunkts wurde die ITT-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Hauptanalyse

MMRM: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline

Die Auswertung der BPI-SF-Scores, sowohl der separaten Scores der einzelnen Fragen als auch der Mittelwerte der Scores der Fragen zur Stärke des Schmerzes bzw. der Beeinträchtigung durch den Schmerz, erfolgte post hoc in Form eines kontinuierlichen Endpunktes als Vergleich der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zum Studienende (Woche 104) zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen mit Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline (MID = 15 %)*

Des Weiteren wurden post hoc verschiedene Responderanalysen durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Präspezifizierung einer minimalen klinisch relevanten Veränderung wurde eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als MID gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 [29] angesetzt, um Patient*innen mit einer relevanten Verbesserung im BPI-SF-Score zu identifizieren.

Zusatzanalysen

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline*

Gemäß den Vorgaben des statistischen Analyseplans der Studie BALANCE wurden im Rahmen der Auswertung der Studienergebnisse im Studienbericht Übersichten zu Responderanteilen präsentiert, bei denen Responder als diejenigen Patient*innen definiert waren, die eine Verbesserung oder keine Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline erreicht hatten. Ein statistischer Vergleich dieser Responderanteile zwischen den Behandlungsarmen war nicht vorgesehen. In Anlehnung an diese Auswertung wurden post hoc zwei Responderanalysen definiert, um einen möglichen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachzuweisen. Bei diesen Auswertungen wurden Responder entweder als diejenige Patient*innen definiert, die zum Studienende eine Verbesserung jeglicher Art im Score erreicht hatten, oder als Patient*innen mit jeglicher Verschlechterung im Score. Diese zweite Analyse stellt die Umkehrung der Auswertung im Studienbericht dar. Die im statistischen Analyseplan als Responder definierten Patient*innen mit jeglicher Verbesserung oder keiner Veränderung sind jetzt als Nicht-Responder definiert, um die Patient*innen mit einer Verschlechterung in den Fokus zu rücken. Somit wird ein direkter Vergleich der Patientenanteile der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung und jeglicher Verschlechterung ermöglicht. Diese Auswertungen wurden für die einzelnen Fragen sowie die jeweiligen Mittelwerte durchgeführt.

Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.4.2.3 Schmerzen – Schmerzmitteleinnahme

Patientenrelevanz und Validität

Wie bereits im vorherigen Abschnitt zum BPI-SF beschrieben, handelt es sich beim Schmerz bei Morbus Fabry um ein patientenrelevantes Ereignis. So sind Schmerzen eines der frühesten und auch häufigsten Symptome des Morbus Fabry [8, 19-21]. Zur Linderung des Schmerzes entscheiden sich Morbus-Fabry-Patient*innen häufig dafür Schmerzmittel einzunehmen. In diesem Fall ist anzunehmen, dass der Schmerz ein für die jeweilige Person als belastend empfundenen Ausmaß erreicht hat; die Einnahme von Schmerzmitteln ist somit direkt an ein patientenrelevantes Ereignis gekoppelt. Eine Abnahme des Schmerzerlebens durch die kausale Therapie mit der Intervention bzw. dem aktiven Komparator führt zu einer verringerten Ein-

nahme von Schmerzmitteln. Im Idealfall entfällt die Einnahme von Analgetika sogar vollständig. Daher lässt sich das tatsächliche Schmerzerleben der Patient*innen über die Häufigkeit der Anwendung von Schmerzmitteln erfassen.

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Morbus Fabry sind bei der analgetischen Begleittherapie des Morbus Fabry besonders die bestehenden renalen und kardialen Komorbiditäten bei der Wahl der Schmerzmittel zu beachten. Da Morbus-Fabry-assoziierte Schmerzen überwiegend als neuropathisch eingeordnet werden, wird mangels einer Morbus-Fabry-spezifischen Leitlinie zur Schmerztherapie in der Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Morbus Fabry diesbezüglich auf die allgemeine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Therapie neuropathischer Schmerzen verwiesen. An der dort empfohlenen Behandlung der Schmerzen soll sich demnach auch die Therapie von Morbus-Fabry-Patient*innen orientieren [8]. Auch internationale Therapieempfehlungen für Morbus Fabry belegen die Bedeutung der unterstützenden Schmerztherapie [30, 31].

Die Auswertung der Schmerzmitteleinnahme kann daher bei Morbus-Fabry-Patient*innen aus zwei unterschiedlichen Gesichtspunkten betrachtet werden:

Zum einen ist der Schmerzmittelgebrauch ein Indikator für das tatsächliche Schmerzerleben und kann so dazu dienen, die Ergebnisse von Schmerzfragebögen wie beispielweise dem BPI-SF besser zu interpretieren. Beispielweise können zwei Patient*innen das gleiche persönliche Schmerzerleben berichten, also identische Scores in einem Schmerzfragebogen erreichen, aber sich hinsichtlich ihres Schmerzmittelgebrauchs unterscheiden. So kann man bei einem Patienten bzw. einer Patientin, die zum Erreichen dieses Schmerz-Scores mehrere Schmerzmittel einnehmen muss, von einer grundlegend höheren Intensität der Schmerzen ausgehen als bei einer Person, die trotz Vorliegen des identischen Schmerz-Scores keine Schmerzmittel einnimmt. Bei alleiniger Betrachtung des patientenberichteten Schmerzerlebens würde dieser potenzielle Unterschied in der tatsächlichen Schmerzbelastung nicht erkannt werden.

Zum anderen ist, wie im einleitenden Absatz erwähnt, bei Morbus Fabry die Einnahme von Schmerzmitteln mit dem Risiko verbunden, andere Symptome bzw. Komplikationen der Erkrankung zu verschlimmern, zumal es sich häufig um eine dauerhafte Schmerzmitteleinnahme sowie eine Einnahme diverser Kombinationen von Schmerzmitteln handelt. Mit zunehmender Anzahl an eingenommenen Schmerzmitteln mit unterschiedlichen Wirkstoffen steigt somit die Gefahr für derartige Komplikationen. Ein, sofern möglich, weitestgehender Verzicht auf Schmerzmittel stellt daher auch aus langfristigen gesundheitlichen Gründen einen Vorteil für Patient*innen mit Morbus Fabry dar.

In der Gesamtschau der Bedeutung der eingenommenen Schmerzmittel sowohl hinsichtlich der Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme als auch der Anzahl an verschiedenen Schmerzmitteln, die eingenommen werden, zeigt sich die Patientenrelevanz dieses Endpunktes für die Abbildung des akuten Gesundheitszustandes der Patient*innen. Entsprechend der Definition aus § 2 Satz 3 AM-NutzenV, gemäß der der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ist, kann somit anhand der Schmerzmitteleinnahme das Ausmaß der Belastung der Patient*in-

nen durch ihre Erkrankung erfasst werden. Der Endpunkt „Schmerzmittleinnahme“ wird daher im vorliegenden Dossier zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Operationalisierung

Die von den Patient*innen eingenommenen Schmerzmittel wurden bei jeder Visite erfasst und vom Prüfarzt unter Zuweisung der entsprechenden Wirkstoffklassifikation dokumentiert. Fehlende oder unvollständige Angaben zum Zeitpunkt bzw. Zeitraum einer Schmerzmittelleinnahme wurden gemäß den Vorgaben des SAP imputiert. Zur Auswertung dieses Endpunkts wurde die ITT-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Hauptanalysen

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen ohne Schmerzmittleinnahme*

Die Auswertung erfolgte post hoc über zwei Responderanalysen, wobei diejenigen Patient*innen als Responder definiert sind, die während der gesamten Studiendauer keine Schmerzmittel eingenommen haben. Diese Analyse wurde für zwei Patientenpopulationen separat durchgeführt:

1. Gesamtpopulation (ITT-Population)
2. Patient*innen, die zu Baseline keine Schmerzmittleinnahme berichtet hatten (ITT-Population).

Zusatzanalysen

Als zusätzliche Auswertungen wurde post hoc

1. die mittlere Anzahl an verschiedenen Schmerzmitteln je Patient*in über den Verlauf der Studie (von Baseline bis Woche 104) sowie
2. die mittlere Anzahl an Visiten ohne berichtete Schmerzmittleinnahme (von Baseline bis Woche 104)

zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen.

Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.4.2.4 Fabry Clinical Events (FCE)

Patientenrelevanz und Validität

Bei Morbus Fabry handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die sich mit unterschiedlichen Symptomen manifestieren kann. Über den Endpunkt „Fabry Clinical Events“ wurde in der Studie BALANCE das Auftreten ausgewählter Morbus-Fabry-Symptome zusammengefasst, um eine Progression der Erkrankung abzubilden. Die Auswahl der Symptome erfolgte auf Grundlage einer Publikation zur Auswertung der Daten von rund 1.400 Morbus-Fabry-Patient*innen, die im Rahmen eines US-amerikanischen Patientenregisters über mehrere Jahre

begleitet wurden, um die Häufigkeit von schweren klinisch relevanten Ereignissen mit Todesfolge sowie mögliche Risikofaktoren zu bestimmen [32]. Die ausgewählten Symptome (siehe Tabelle 4-6) konzentrieren sich auf kardiale, zerebrovaskuläre und renale pathologisch-relevante Ereignisse, darüber hinaus werden auch Todesfälle ohne kardiale Ursache erfasst.

Tabelle 4-6: Übersicht der als Fabry Clinical Event definierten Symptome

Kategorie	Symptome
Niere	Erstmaliges Auftreten einer initialen oder dauerhaften Dialyse (> 40 Tage), Nierentransplantation
Herz	Herzbedingter Tod, Herzinfarkt, erstmalige kongestive Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen einer fortschreitenden Herzerkrankung die einen Herzschrittmacher erfordert, Implantation eines Herzschrittmachers, Bypass-Operation, Erweiterung der Koronararterie, Implantation eines Defibrillators
Zerebrovaskuläres System	Hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke
Todesfälle ohne kardiale Ursache	Todesfälle ohne kardiale Ursache

Der Fokus dieses Endpunktes liegt auf akuten Ereignissen, die vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung auftreten und häufig mit schwerwiegenden Konsequenzen für die Patient*innen assoziiert sind.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Migalastat wurden vom G-BA bereits ähnliche kombinierte Endpunkte mit Berücksichtigung mehrerer Symptome sowohl für kardiale (Herzinfarkt; instabile Angina pectoris; Herzinsuffizienz; neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation; Kardioversion; Herzschrittmacher; Implantation eines Defibrillators) als auch zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke) als patientenrelevant anerkannt und in der Nutzenbewertung berücksichtigt [27, 28]. Die für den Endpunkt FCE zusätzlich herangezogenen Symptome einer Niereninsuffizienz – das erstmalige Auftreten einer Dialysepflicht sowie eine Nierentransplantation – entsprechen gemäß den relevanten Leitlinien [33, 34] dem Erreichen bzw. Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz (Stadium 5). Das Erreichen der Stadien 4 und 5 wurde vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt [35, 36].

Im Hinblick auf die große Übereinstimmung der ausgewählten Symptome mit bereits als patientenrelevant akzeptierten Endpunkten, ergänzt um die ebenfalls direkt patientenrelevanten Symptome der terminalen Niereninsuffizienz, wird die Patientenrelevanz des Endpunktes „Fabry Clinical Events“ als gegeben angenommen.

Es handelt sich bei diesem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt patientenrelevanter Ereignisse, die in ihrem Schweregrad und ihrer Bedeutung für die Patient*innen hinreichend vergleichbar sind. Die Zusammenfassung dieser Ereignisse zur Abbildung der Symptomatik der Erkrankung Morbus Fabry ist sinnvoll, da die Erkrankung – wie oben beschrieben – in einer Vielzahl von Symptomen manifestieren kann. Die Auswertung des Auftretens der gewählten akut auftretenden, schweren und klinisch relevanten Ereignisse als kombinierter Endpunkt (in

Form der Fabry Clinical Events) ist eine sinnvolle Ergänzung zur Betrachtung der einzelnen Ereignisse innerhalb der UE.

Operationalisierung

Die ausgewählten Symptome wurden als unerwünschte Ereignisse (UE) gemäß Preferred Terms (PT) nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) erhoben. Die dokumentierten UE sowie sonstige in der Datenbank hinterlegten klinischen Informationen wurden durch einen klinischen Monitor hinsichtlich ihrer Einstufung als FCE überprüft. Somit war eine kontinuierliche Erfassung aller auftretenden FCE gewährleistet.

Die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts für die Ableitung eines Zusatznutzens verlangt gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 auch die Auswertung und Darstellung der Einzelkomponenten [29]. Diese wurden im Rahmen der Darstellung der UE regelhaft erhoben und im entsprechenden Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3 dieses Dokuments dargestellt, sofern die Patienten- bzw. Ereigniszahlen eine Auswertung zuließen. Eine separate Darstellung im Abschnitt des Endpunkts FCE erfolgte nur dann, wenn der kombinierte Endpunkt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied aufweist und somit zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Zur Auswertung der FCE wurde die ITT-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Time-to-Event-Analyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines FCE

Die Auswertung erfolgte post hoc in Form einer Time-to-Event-Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines FCE nach Studienbeginn. Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.4.2.5 Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-5L VAS)

Patientenrelevanz und Validität

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Bewertung der Lebensqualität. Es besteht aus einer 5-dimensionalen Nutzwertskala, welche im Allgemeinen vom G-BA und IQWiG nicht bei der Nutzenbewertung herangezogen wird, weshalb im Rahmen dieses Dokuments auf eine Darstellung verzichtet wird.

Zusätzlich beinhaltet das Instrument eine visuelle Analog-Skala (VAS) zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient*innen, welche vom G-BA bereits in früheren Verfahren für die Nutzenbewertung akzeptiert wurde; bspw. auch für Wirkstoffe für andere Stoffwechselerkrankungen [37]. Mithilfe der VAS wird der Gesundheitszustand von den Patient*innen selbst auf einer vertikalen Skala (0 bis 100) aufgezeichnet, bei dem die jeweiligen Skalenendpunkte die beste (100 Punkte) bzw. die schlechteste Gesundheit (0 Punkte), die der Patient bzw. die Patientin sich vorstellen kann, repräsentieren. Die VAS dient somit als quantitatives Maß für die Selbsteinschätzung der Gesundheit der Patient*innen und ist daher patientenrelevant. Dies bestätigt auch § 2 Satz 3 AM-NutzenV, gemäß dem der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ist.

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L-Fragebogen inklusive der VAS wurde bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 26, 52, 78 und 104 (Studienende) von den Patient*innen ausgefüllt. Zur Auswertung dieses Endpunkts wurde die ITT-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Hauptanalyse

MMRM: Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline

Die Auswertung der EQ-5D-5L-VAS-Scores erfolgte post hoc in Form eines kontinuierlichen Endpunktes als Vergleich der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zum Studienende zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen mit einer Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline (MID = 7 bzw. 10 Punkte)*

Des Weiteren wurden, ebenfalls post hoc, Responderanalysen mit verschiedenen Schwellenwerten für eine klinisch relevante Verbesserung zum Studienende durchgeführt. Da in der geplanten Auswertung der Studie keine Analyse der Ergebnisse der EQ-5D-5L VAS vorgesehen war, lagen keine prädefinierten Responseschwellen vor. Da der G-BA auch in jüngeren Verfahren weiterhin eine Responderanalyse unter Anwendung einer MID von 7 bzw. 10 Punkten berücksichtigt hat [38, 39], wurden für die Responderanalyse in dieser Studie die für die VAS validierten MID angelegt.

Zusatzanalyse

*Responderanalyse: Anteil der Patient*innen mit einer Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline (MID = 15 % (= 15 Punkte))*

Um die klinische Relevanz möglicher Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im EQ-5D-5L-VAS-Score zu untermauern, wurde eine zusätzliche Responderanalyse mit einer Responseschwelle in Höhe von 15 % der Skalenspannweite, bei der VAS entsprechend 15 Punkte, durchgeführt. Diese Responderanalyse folgt somit den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers Version 6.1 [29].

Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.4.2.6 Nierenfunktion (mittels eGFR)

Patientenrelevanz und Validität

Wie zuvor bereits beschrieben, handelt es sich bei Morbus Fabry um eine chronische Erkrankung, die sich mit unterschiedlichen Symptomen manifestieren kann. Eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität ist die renale Beteiligung, die zu einer fortschreitenden Niereninsuffizienz bereits in jungem Alter führt. Ein kontinuierlich voranschreitender Verlust der Nierenfunktion führt in letzter Konsequenz zum terminalen Nierenversagen und damit zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, also einer regelmäßigen

Dialyse oder einer Nierentransplantation. Darüber hinaus steigt bereits in früheren Stadien einer Niereninsuffizienz das Risiko für verschiedene Folgekomplikationen wie Anämie, Bluthochdruck und Hyperparathyreoidismus um den Faktor 3–4 an [33]. All diese Komplikationen sind mit direkt spürbaren Beeinträchtigungen wie bspw. einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Kopfschmerzen assoziiert. Somit ist die fortschreitende Niereninsuffizienz nicht nur unausweichlich mit schwer belastenden Spätfolgen, sondern auch mittelfristig mit zusätzlichen direkt spürbaren und therapiebedürftigen Beeinträchtigungen für die Patient*innen verbunden und ist daher grundsätzlich als patientenrelevant zu betrachten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt einer Niereninsuffizienz ist die damit einhergehende Einschränkung der Anwendbarkeit verschiedener Medikamente, die entweder ihrerseits nephrotoxisch sind oder aufgrund der Abhängigkeit ihrer Verstoffwechslung von der Nierenfunktion bei Patient*innen mit bestehender Niereninsuffizienz nicht oder nur in reduzierter Dosierung angewendet werden dürfen. Dies ist für Patient*innen mit Morbus Fabry insbesondere hinsichtlich der oftmals erforderlichen medikamentösen Schmerztherapie von Bedeutung. Gerade für die bei Morbus Fabry recht häufige Form der episodischen Schmerzen haben sich Medikamente aus der Gruppe der nicht steroidal Antirheumatika (NSAR; u. a. Ibuprofen, Diclofenac) als wirksam erwiesen, jedoch besteht bei diesen Wirkstoffen ein großes Potenzial zur Nephrotoxizität, d. h. einer Schädigung der Niere [8], weshalb sich für diese Medikamente gerade bei Patient*innen mit bereits bestehender Niereninsuffizienz Einschränkungen in der Anwendung ergeben. Diese Problematik zeigt sich auch mit Blick auf die beiden im Rahmen der Studie am meisten verwendeten Schmerzmittel Paracetamol (36,5 % bzw. 56 % aller Patient*innen im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa bzw. Agalsidase beta) und Ibuprofen (17,3 % bzw. 24 %), wobei Paracetamol kein NSAR ist, sondern zur Gruppe der nichtopioiden Analgetika gehört. Für Paracetamol wird bei Patient*innen mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisreduktion von maximal 1000 mg auf 500 mg sowie ein minimales Dosierungsintervall von 6 Stunden empfohlen, was eine Halbierung der maximal möglichen Tagesdosis von 4000 mg auf 2000 mg bedeutet. Bei Patient*innen mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min) muss ein Dosierungsintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden, wodurch sich die maximal mögliche Tagesdosis auf 1500 mg reduziert [40]. Bei Ibuprofen ist gemäß Fachinformation für Patient*innen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich, Patient*innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung dürfen Ibuprofen jedoch nicht einnehmen [41]. Eine fortschreitende Niereninsuffizienz führt somit bei Patient*innen mit Morbus Fabry zu einer Einschränkung der Therapiemöglichkeiten hinsichtlich der für diese Erkrankung überaus relevanten Schmerzsymptomatik, was die Relevanz der Nierenfunktion für diese Patient*innen unterstreicht.

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) stellt einen wichtigen klinischen Parameter zur Messung der Nierenfunktion dar. So werden beim Erreichen bestimmter Schwellenwerte der eGFR zusätzliche patientenrelevante therapeutische Maßnahmen wie beispielsweise eine Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich. Somit kann über den längerfristigen Verlauf dieses Parameters auch eine Aussage zur zukünftigen Belastung der Patient*innen durch die Krankheit getroffen werden. Die regelmäßige Bestimmung der eGFR ist daher elementar zur

Überwachung von Patient*innen mit bekannter Niereninsuffizienz. Mit dem eGFR-Slope wird die durchschnittliche Entwicklung der Filtrationsrate bezogen auf einen Zeitraum von einem Jahr angegeben, d. h. der Slope kann herangezogen werden, um die Prognose der Patient*innen abzuschätzen.

Bezüglich der Patientenrelevanz der Nierenfunktion operationalisiert über die Messung der eGFR herrschen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen [36]. Das Erreichen des Stadiums 4 einer Niereninsuffizienz, definiert durch eine eGFR von ≤ 29 ml/min/1,73 m², stellt aus Sicht des G-BA ein patientenrelevantes Ereignis dar, ebenso das Erreichen des Stadiums 5 [35, 36]. Bezüglich des Erreichens des dritten Stadiums, definiert durch eine eGFR von ≤ 59 ml/min/1,73 m², bestanden in einem Nutzenbewertungsverfahren aus dem Jahr 2019 unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz innerhalb des G-BA [35]. Im Gegensatz dazu entspricht gemäß der S3-Leitlinie zur Versorgung von Patient*innen mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung bereits das Unterschreiten einer eGFR von 60 ml/min/1,73 m² (Niereninsuffizienz-Stadium 3) der Definition für das Vorliegen einer Nierenerkrankung [33]. Dies gilt auch in Abwesenheit von anderen Anhaltspunkten für einen Nierenschaden. Der eingangs bereits erwähnte Anstieg des Risikos für spezifische, Niereninsuffizienz-assoziierte Folgeerkrankungen ist ebenfalls mit dem Erreichen des Niereninsuffizienz-Stadiums 3 verbunden [33].

Eine Abnahme der Filtrationsrate von mehr als 5 ml/min/1,73 m² pro Jahr wird als schnelle Progression des Verlusts der Nierenfunktion definiert. Daher ergeben sich aus dem eGFR-Slope wichtige Informationen für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs, unabhängig von dem aktuell vorliegenden Stadium der Niereninsuffizienz.

Der eGFR-Slope ist dazu geeignet, den weiteren Verlauf der Niereninsuffizienz, insbesondere das Erreichen schwerer Krankheitsstadien, und die damit einhergehenden Symptome sowie notwendigen therapeutischen Maßnahmen abzubilden. Entsprechend der Definition aus § 2 Satz 3 AM-NutzenV, gemäß der der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes“ ist, wird dieser Endpunkt im vorliegenden Dossier als patientenrelevanter Endpunkt präsentiert.

Operationalisierung

Zur Bestimmung der eGFR wurde die Serumkreatinin-Konzentration gemessen und über die CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel mit verschiedenen Korrekturfaktoren für Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft der Patient*innen verrechnet, um einen auf die Körperoberfläche normierten Wert zu erhalten. Die CKD-EPI-Formel zur Berechnung der eGFR wurde 2009 eingeführt und wird beispielsweise in der deutschen S3-Leitlinie zur Versorgung von Patient*innen mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung empfohlen [33, 42]. Die Serumkreatinin-Konzentration zur Berechnung der eGFR wurde zum Screening, zu Visite 1 (Baseline) sowie allen nachfolgenden ungeraden Visiten (3, 5, 7 usw.) bis zum Studienende ermittelt. Auf Grundlage der wiederholten Messung der eGFR wurde dann die annualisierte, also auf einen Zeitraum von 12 Monaten bezogene, Veränderung

der eGFR bestimmt, der sogenannte eGFR-Slope. Zur Auswertung dieses Endpunkts wurde die ITT-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Im Dossier wird eine präspezifizierte Analyse aus dem Studienbericht dargestellt: der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zur Behandlung mit Agalsidase beta. Die Präsentation beschränkt sich auf die für den Studienbericht durchgeführte Hauptanalyse, die in zwei Stufen erfolgte. In der ersten Stufe erfolgte die Schätzung der individuellen annualisierten eGFR-Slopes mittels linearer Regression. In der zweiten Stufe erfolgte der Vergleich der mittleren eGFR-Slopes der beiden Behandlungsarme mittels Quantil-Regression zur Schätzung der medianen Verläufe mit den individuellen Verläufen als abhängige Variable und dem Behandlungsarm sowie dem Intercept als Kovariaten.

4.2.5.2.4.2.7 Kardiale Hypertrophie (mittels LVMi)

Patientenrelevanz und Validität

Kardiovaskuläre Ereignisse zählen zu den bedeutendsten Symptomkomplexen im Hinblick auf die verringerte Lebenserwartung von Patient*innen mit Morbus Fabry. Derartige Veränderungen treten bei etwa 40–60 % der Patient*innen auf [43]. Von anfänglich nur leicht einschränkenden Symptomen wie beispielsweise Kurzatmigkeit und einer verringerten Belastungstoleranz entwickeln sich die Komplikationen im späteren Verlauf hin zu Herzinsuffizienz, Myokardinfarkten und lebensbedrohlichen Arrhythmien [43, 44]. Dies beruht auf einer fortschreitenden linksventrikulären Hypertrophie (LVH) sowie kardialen Fibrose, wobei die LVH am häufigsten diagnostiziert wird [44]. Mithilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung kann die linksventrikuläre Masse (LVM) bestimmt werden. In Verbindung mit der Körpergröße ergibt sich daraus der linksventrikuläre Massenindex (LVMi), der zur Beurteilung einer kardialen Hypertrophie verwendet werden kann. Der etablierte Schwellenwert für das Vorliegen einer krankhaften Hypertrophie liegt für Männer bei 91 g/m² und für Frauen bei 77 g/m² [45]. Das Vorliegen einer kardialen Hypertrophie ist somit direkt assoziiert mit einem erhöhten Risiko für verschiedenste Beeinträchtigungen und teilweise lebensbedrohliche Komplikationen und wird daher als patientenrelevantes Ereignis angesehen. Über die regelmäßigen Untersuchungen des LVMi kann die langfristige Entwicklung der linksventrikulären Masse verfolgt werden, um das Risiko für die Entwicklung einer kardialen Hypertrophie einzuschätzen (ein im Vergleich zum Vorwert höherer). Die Entwicklung des LVMi stellt somit einen klinisch relevanten Parameter dar und wird daher im vorliegenden Dossier präsentiert.

Operationalisierung

Die Entstehung bzw. Entwicklung einer kardialen Hypertrophie wurde durch Messung der LVM mittels kardialer MRT überwacht. Die kardialen MRT-Untersuchungen zur Bestimmung des LVMi wurden zu Visite 1 sowie zu den Visiten in Woche 52 und 104 (Studienende) durchgeführt. Auf den MRT-Aufnahmen wurden die Konturen des gesamten Herzens sowie des linksventrikulären Bereichs semi-automatisch detektiert, anschließend manuell geprüft und, sofern nötig, manuell angepasst. Die anhand dieser Bildinformationen berechnete linksventrikuläre Masse wurde mit der Körperoberfläche der untersuchten Person in Bezug gesetzt,

um den normierten LVMi zu bestimmen. Zur Auswertung dieses Endpunkts wurde die ITT-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Aufgrund der unterschiedlichen Bedeutung der Entwicklung des LVMi für Patient*innen mit bereits bestehender Hypertrophie im Vergleich zu Patient*innen ohne Hypertrophie erfolgte die Auswertung sowohl für die Gesamtpopulation als auch getrennt für Patient*innen mit bzw. ohne Hypertrophie zu Baseline.

Analyse

MMRM: Veränderung des LVMi gegenüber Baseline

Die Auswertung des LVMi erfolgte post hoc in Form eines kontinuierlichen Endpunktes als Vergleich der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zum Studienende zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.4.3 Sicherheit

4.2.5.2.4.3.1 Allgemeine Sicherheitsendpunkte – unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz und Validität

Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sind allgemein anerkannte Endpunkte zur Erfassung des Nutzens eines Arzneimittels bzw. für die Nutzen-Risiko-Abwägung. Dies bestätigt auch § 2 Satz 3 AM-NutzenV, gemäß dem der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen“ ist. Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sind somit in der Regel patientenrelevant und zur Nutzenbewertung eines Arzneimittels heranzuziehen.

Die Endpunkte zur Sicherheit umfassen: unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE, schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund UE sowie gegebenenfalls UE von speziellem Interesse (UESI). Im vorliegenden Dossier sind zwei Arten von UESI definiert, die in separaten Abschnitten beschrieben werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.3.2 und 4.2.5.2.4.3.3).

Operationalisierung

Ein UE wurde definiert als jegliches unerwartetes Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei Patient*innen einer klinischen Studie, die Studienmedikation erhalten haben. Das UE musste nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Eingeschlossen waren jegliche unerwünschte Anzeichen (einschließlich ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome oder Krankheiten, die temporär mit der Behandlung in Verbindung stehen könnten, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang bestand.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde dokumentiert, wenn es eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Es resultierte im Tod,
- es war lebensbedrohlich,

- es verursachte eine Hospitalisierung oder verlängerte diese,
- es führte zu einer bleibenden oder signifikanten körperlichen oder psychischen Behinderung oder Invalidität,
- es handelte sich um eine vererbare Anomalie oder einen Geburtsfehler oder
- es war ein medizinisch signifikantes unerwünschtes Ereignis.

Die UE wurden während der gesamten Studiendauer fortlaufend dokumentiert, wobei sowohl Beobachtungen des Prüfpersonals als auch patientenberichtete Ereignisse berücksichtigt wurden. UE, die im Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten, wurden als sogenannte „treatment emergent adverse events“ (TEAE) deklariert. Die Einschätzung zu einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, die ebenfalls dokumentiert wurde, blieb für die Auswertung im vorliegenden Dossier unberücksichtigt. Somit wurden alle UE ausgewertet, die im Zeitraum zwischen der ersten und der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten.

Die Dokumentation der UE erfolgte durch den Prüfarzt in der entsprechenden Case Report Form (CRF) mit Informationen zu Diagnose, Zeitpunkt, kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation, Folgen sowie dem Schweregrad des UE gemäß CTCAE. Die Erfassung der UE erfolgte gemäß den internationalen Standards zur Kodierung unerwünschter Ereignisse mithilfe des MedDRA Version 19.0. Für die Auswertung wurden alle UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 gemäß CTCAE als „schwere UE“ zusammengefasst.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt als Gesamtrate der UE, der SUE, der schweren UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UE. Darüber hinaus wird für die UE, SUE und schweren UE eine detaillierte Auswertung vorgelegt, bei der die jeweiligen Ereignisse nach ihrer Zugehörigkeit zu einer Systemorganklasse (SOC) bzw. einem Preferred Term (PT) kategorisiert sind. Die Präsentation der Ergebnisse dieser Auswertung folgt den Vorgaben der Dossier-vorlage, die diesbezüglich gewisse Kriterien vorgibt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Therapieabbrüche aufgrund von UE werden ebenfalls nach diesen Klassen kategorisiert dargestellt, die Ergebnisse jedoch nur deskriptiv präsentiert.

Da bei der Erhebung der UE auch krankheitsbezogene Ereignisse erfasst worden sind, die in der Studie BALANCE zusätzlich über zwei separate Endpunkte ausgewertet wurden („Fabry Clinical Events“, siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2.4, sowie „UESI – infusionsbedingte Reaktionen“, siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.3.2), erfolgte ergänzend eine Sensitivitätsanalyse für die Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE, bei der diese krankheitsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt wurden.

Für die Vergleiche der Ereignisraten zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden verschiedene statistische Verfahren angewandt. Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

Zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.2.5.2.4.3.2 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Patientenrelevanz und Validität

Die beiden im Rahmen der Studie BALANCE miteinander verglichenen Wirkstoffe, Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta, sind Proteine, die mittels venöser Infusion verabreicht werden. Bedingt durch diese Art der Verabreichung, bei der die körperfremden Proteine unmittelbar mit Zellen des Immunsystems in Kontakt kommen und innerhalb kürzester Zeit alle Organe und Gewebe des Körpers erreichen, kann es zu Reaktionen des Immunsystems kommen. Die Eigenschaft, solche Reaktionen auszulösen, wird als die Immunogenität der Substanz bezeichnet.

Wie bereits für allgemeine Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit erwähnt, ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen“, sodass auch das Auftreten von IRR als patientenrelevantes Ereignis zu bewerten ist und für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Aus diesem Grund wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während einer Infusion oder innerhalb von 2 bzw. 24 Stunden nach deren Ende auftraten, als IRR eingestuft (IRR_{2h} bzw. IRR_{24h}). Nur einige ausgewählte Ereignisse, die sogenannten Injektionsstellenreaktionen, waren davon ausgenommen. Sie wurden daher auch bei einem Auftreten innerhalb der spezifizierten Zeiträume während sowie nach einer Infusion nicht als IRR gezählt. Die Injektionsstellenreaktionen bilden unerwünschte Ereignisse ab, die durch die Infusion selbst hervorgerufen werden, jedoch nicht mit dem verabreichten Wirkstoff im Zusammenhang stehen. Es handelt sich dabei um mechanische Verletzungen der Haut, der Blutgefäße und des umliegenden Gewebes. Ziel des Ausschlusses der Injektionsstellenreaktionen aus der Betrachtung der IRR war, dass möglichst nur Wirkstoff-spezifische Ereignisse berücksichtigt wurden.

Operationalisierung

IRR wurden grundsätzlich während der gesamten Studiendauer fortlaufend dokumentiert, wobei sowohl Beobachtungen des Prüfpersonals als auch patientenberichtete Ereignisse berücksichtigt wurden. Zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Population herangezogen, die der ITT-Population entspricht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt als Gesamtrate aller IRR_{2h} bzw. IRR_{24h} sowie den Raten der IRR_{2h} und IRR_{24h} aufgeteilt nach den verschiedenen Schweregraden (mild, moderat, schwer), schwerwiegenden Ereignissen sowie Therapieabbrüchen aufgrund einer IRR.

Die Auswertung der IRR erfolgte einerseits analog zu den regulären Sicherheitsendpunkten über den Vergleich der Anteile der Patient*innen mit mindestens einem Ereignis. Darüber hinaus wurde eine Analyse der Ereignisrate durchgeführt. Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.4.3.3 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Anti-Drug-Antikörper (ADA)

Patientenrelevanz und Validität

Wie bereits erwähnt können sich Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Immunogenität unterscheiden und somit in unterschiedlichem Ausmaß Reaktionen des Immunsystems auslösen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.3.2). Eine für die Wirksamkeit des Wirkstoffs besonders relevante Immunreaktion ist die Bildung von sogenannten Anti-Drug-Antikörpern (ADA). Dabei handelt es sich um Antikörper, die als Antwort auf den Kontakt mit einem Wirkstoff gebildet werden und somit spezifisch gegen bestimmte Strukturen oder Bestandteile dieser Substanz gerichtet sind. Sofern die Strukturen, die von den ADA als Bindungsstelle genutzt werden, auch auf anderen Wirkstoffen vorkommen, kann es zu einer Kreuzreaktion kommen, d. h. ein ADA kann gegebenenfalls auch an einen Wirkstoff binden, mit dem das Immunsystem zuvor keinen Kontakt gehabt hat. Dieses Phänomen ist auch für die beiden etablierten Wirkstoffe einer Enzymersatztherapie für Morbus Fabry, Agalsidase alfa und Agalsidase beta, bereits beschrieben [46, 47].

Mit Blick auf die Wirkung der ADA werden zwei Klassen unterschieden – die bindenden ADA und die neutralisierenden ADA [48]. Die bindenden ADA interagieren mit dem Wirkstoff und beeinflussen dessen Pharmakokinetik, woraus z. B. eine beschleunigte Ausscheidung des Wirkstoffs aus dem Körper resultieren kann. Indirekt wird somit die Wirksamkeit des Medikaments beeinträchtigt.

Neutralisierende ADA dagegen binden im Wirkstoffmolekül an Bereiche, die für die biologische Aktivität verantwortlich sind, und reduzieren so direkt die Wirksamkeit des Arzneimittels im Körper [48]. Auch bei Morbus-Fabry-Patient*innen kann durch die Infusion von körperfremden Enzymen die Bildung von neutralisierenden ADA induziert werden, wobei es unter Therapie mit Agalsidase beta öfter zu einer Induktion von ADA kommt als unter Therapie mit Agalsidase alfa [49] und besonders Männer betroffen sind [50-52]. In Bezug auf Morbus Fabry ergibt sich mit Blick auf die verfügbaren Therapien ein weiteres Problem dadurch, dass die ADA eine hohe Kreuzreaktivität zwischen den beiden verfügbaren Ersatzenzymen Agalsidase alfa und beta zeigen [46, 47]. Bei einem Auftreten von ADA kann daher nicht einfach auf den jeweils anderen Wirkstoff ausgewichen werden, um die Immunreaktion des Körpers zu umgehen.

Morbus-Fabry-Patient*innen mit einem hohen Titer von neutralisierenden ADA weisen aufgrund der verringerten Wirksamkeit der ERT erhöhte Plasmaspiegel von Gb3 und lyso-Gb3 auf [51, 53]. Zudem zeigt sich bei diesen Patient*innen eine erhöhte Belastung durch die Erkrankung, wobei insbesondere ein stärkerer Rückgang der Nierenfunktion sowie eine Zunahme der linksventrikulären Masse als Symptom einer pathologischen kardialen Veränderung beobachtet wird [53]. Neutralisierende ADA reduzieren also nachweislich die Wirksamkeit der Behandlung und können so zu einem Fortschreiten der Erkrankung trotz Therapie führen [53]. ADA haben somit mittelfristig eine direkte Auswirkung auf die Progression der Erkrankung und folglich auch die Lebenserwartung der Patient*innen.

Aus diesem Grund ist das Auftreten von ADA als patientenrelevantes Ereignis anzusehen, da gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands“ ist.

Operationalisierung

Das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern wurde in BALANCE mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)-Tests überprüft. In einem ersten Schritt wurden dabei die Blutproben der Patient*innen auf IgG-ADA untersucht. Sofern entsprechende Antikörper nachgewiesen wurden, erfolgte in einem zweiten Analyseschritt die Untersuchung, ob bei diesen Patient*innen auch neutralisierende ADA vorlagen. Die Untersuchung erfolgte ebenfalls mithilfe eines ELISA, der gemäß den Richtlinien der EMA und Food and Drug Administration (FDA) validiert war und unter „Gute Laborpraxis“ (GLP)-Bedingungen durchgeführt wurde.

Alle Patient*innen wurden beim Screening, zu Baseline, zwei Wochen nach der Baseline-Untersuchung, monatlich vom ersten bis zum sechsten Monat und danach im dreimonatlichen Abstand auf ADA untersucht. Zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Population herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für die Vergleiche der Ereignisraten zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden verschiedene statistische Verfahren angewandt. Die Beschreibung der angewendeten statistischen Methoden für alle Analysen findet sich gesammelt in Abschnitt 4.2.5.2.5.

4.2.5.2.5 Angewendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte im vorliegenden Dossier wurde auf Grundlage der **ITT-Population** der Patient*innen durchgeführt. Diese Population umfasst sämtliche randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß ITT-Prinzip nach der Zuordnung zu den Behandlungsarmen, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde die **Safety-Population** der Patient*innen herangezogen. Diese Population umfasst sämtliche randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte anhand der Behandlung, die die Patient*innen tatsächlich erhalten haben.

Für weitere Details zu den Studienpopulationen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Verwendete Analysesoftware

Sämtliche Analysen wurden mit der Software R, Version 4.2.2 durchgeführt.

Durchgeführte Analysen

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Die Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte erfolgte post hoc als Vergleich der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zum Studienende (bzw. zum Zeitpunkt der Interimsanalyse,

d. h. Woche 52) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Hierfür wurde mithilfe eines *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) der Verlauf der Werte modelliert, wobei die Baseline-Werte als Kovariate in das Model eingingen und die Behandlungsgruppe, Visite sowie die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren berücksichtigt wurden. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet mit Visite und ID der Patient*innen als Gruppierungsvariablen der zufälligen Effekte.

Analyse binärer Endpunkte (Responderanalysen, Sicherheitsendpunkte)

Für die Auswertung binärer Endpunkte wurde der p-Wert für den Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Die Effektschätzer OR, RD und RR wurden anhand einer Vierfeldertafel berechnet. Die Berechnung der Konfidenzintervalle der Effektschätzer erfolgte mittels Normal-Approximation. Da bei einigen der Analysen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse dokumentiert sind, wurde eine Nullzellenkorrektur durchgeführt, um trotzdem eine statistische Analyse zu ermöglichen.

Ereigniszeitanalysen

In diesem Dossier wurde das Auftreten von FCE über eine Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Auswertung erfolgte post hoc in Form einer Time-to-Event-Analyse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines FCE nach Studienbeginn. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer ermittelt. Das Hazard Ratio zum Vergleich der Wahrscheinlichkeiten des Auftretens eines FCE wurde mittels Cox-Regression bestimmt, wobei der Behandlungsarm als fester Effekt verwendet wurde. Zusätzlich wurde der Unterschied zwischen den Überlebensfunktionen der zwei Behandlungsarme mittels eines Log-Rank-Test ausgewertet.

Regressionsmodelle und Ereignisraten

Für die Analyse der mittleren Anzahl der verschiedenen eingenommenen Schmerzmittel je Patient und Behandlungsarm wurde eine Poisson-Regression durchgeführt, um die Mittelwerte und deren Konfidenzintervalle zu schätzen und auf signifikanten Unterschied zu testen.

Ein Vergleich der Ereignisraten wurde in diesem Dossier für zwei Endpunkte berechnet:

1. für die Gesamtzahl der IRR sowie
2. für die mittlere Anzahl der Visiten, bei denen keine Schmerzmitteleinnahme berichtet wurde.

Zu 1.: Basierend auf der Gesamtanzahl aller IRR sowie der Anzahl der durchgeführten Infusionen wurde für beide Behandlungsarme eine Rate für die Häufigkeit von IRR je Infusion berechnet und diese Rate für beide Behandlungsarme zueinander ins Verhältnis gesetzt, um das Risiko für das Auftreten von IRR zwischen den beiden Behandlungen zu vergleichen. Für diese Analyse wurde ein Exact Rate Ratio-Test verwendet.

Zu 2.: Basierend auf der patientenindividuellen Anzahl der Visiten, bei denen keine Einnahme von Schmerzmitteln berichtet wurde, wurde für alle Patient*innen die Rate an Visiten ohne

Schmerzmitteleinnahme berechnet. Mittels eines generalisierten linearen Modells mit Negativ-Binomial-Verteilung, das die patientenindividuelle Zahl an insgesamt durchgeführten Visiten als Offset berücksichtigte, wurde basierend auf diesen Daten für jeden Behandlungsarm ein Mittelwert für die Rate der Visiten ohne Schmerzmitteleinnahme inklusive des zugehörigen Konfidenzintervalls sowie des p-Wertes für den Vergleich der mittleren Raten zwischen den beiden Behandlungsarmen geschätzt. Die mittleren Raten sind bezogen auf den maximal beobachteten Wert des Offsets (siehe auch Erläuterung in Tabelle 4-82).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend, es wurde lediglich eine RCT identifiziert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für die Auswertung des primären Endpunktes der Studie BALANCE waren im SAP mehrere ergänzende Analysen vorgesehen.

Eine Sensitivitätsanalyse beinhaltet die Stratifizierung der Analyse des primären Endpunkts entsprechend der UPCR-Kategorie zu Baseline. Diese Analyse war ausschließlich für den primären Endpunkt und keinen der sekundären Endpunkte vorgesehen. Dies beruht auf dem Fokus der Studie auf der eGFR als primären Endpunkt. Aufgrund der ungleichen Patientenverteilung zwischen den Stratifizierungskategorien sowie der vorliegenden Subgruppenanalyse zur UPCR-Kategorie zu Baseline wurde auf die Umsetzung der Stratifizierung für die Analysen dieses Dossiers verzichtet.

Weitere Zusatzanalysen des primären Endpunkts gemäß SAP waren:

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

- Analyse über ein Random-Intercept-Random-Slope-Longitudinal-Modell
- Zweistufige Analyse mit zur Hauptanalyse identischer erster Stufe (Schätzung der individuellen mittleren eGFR-Slopes mittels linearer Regression), aber abweichender zweiter Stufe (Vergleich der mittleren eGFR-Slopes beider Behandlungsarme mittels Analyse der Kovarianz anstelle von Quantil-Regression)
- Analyse über ein Random-Intercept-Longitudinal-Modell
- Analyse der Veränderung des eGFR-Wertes gegenüber Baseline mittels MMRM
- Zweistufige Analyse mit zur Hauptanalyse identischer erster Stufe, aber abweichender zweiter Stufe (Schätzung der 25%- und 75%-Quantile mittels Quantil-Regression anstelle des Medians)

Gemäß den Anforderungen der Dossievorlage wurde für die Analyse der UE eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die krankheitsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1, siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.4.3.1).

Für den Endpunkt „Krankheitsschwere (mittels MSSI)“ wurde für dieses Dossier in Ergänzung zu der Responderanalyse, bei der Responder als Patient*innen mit einem MSSI-Score von < 20 bzw. ≤ 40 definiert wurden, eine weitere Responderanalyse durchgeführt, bei der Responder als die Patient*innen definiert waren, die am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn den Wechsel von einer höheren Stufe der Krankheitsschwere in eine der niedrigeren Stufen erreicht hatten. Die Gruppe der Responder umfasste somit alle Patient*innen, die sich von einem initialen Score von > 40 Punkten zu einem Score von ≤ 40 Punkten oder von ≥ 20 Punkten zu < 20 Punkten verbessert hatten. Übertragen auf die drei Schweregrade der Ausprägung der Erkrankung war somit ein Wechsel von einer schweren zu einer moderaten oder milden Ausprägung oder der Wechsel von einer schweren oder moderaten zu einer milden Ausprägung erforderlich, damit ein Patient bzw. eine Patientin als Responder gezählt wurde. Im Gegensatz zur Responderanalyse bezüglich der Unterschreitung eines der beiden Schwellenwerte zum Studienende wurde in dieser Analyse der Status zu Baseline berücksichtigt und nur eine tatsächliche Verbesserung für die Auswertung erfasst.

Ebenso wurde für den Endpunkt „Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-5L-VAS)“ für dieses Dossier in Ergänzung zu den Responderanalysen mit den validierten MID von 7 und 10 Punkten als Responseschwelle eine ergänzende Analyse durchgeführt. Für diese Analyse wurde die vom IQWiG im Methodenpapier Version 6.1 definierte MID in Höhe von 15 % der Skalenspannweite, bei der VAS entsprechend 15 Punkte, als Responseschwelle angesetzt [29]. Da das IQWiG bei der Definition dieser MID auf eine möglichst breite Anwendbarkeit abzielte, wird davon ausgegangen, dass diese MID auch für den genannten Endpunkt verwendet werden kann.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Im SAP für die Studie BALANCE waren mehrere Subgruppenanalysen sowohl für den primären Endpunkt als auch für einige der sekundären Endpunkte a priori definiert. Die Subgruppenanalysen wurden jeweils in der gleichen Studienpopulation durchgeführt wie die Hauptanalyse des jeweiligen Endpunkts, d. h. für alle Wirksamkeitsendpunkte in der ITT-Population und für die Sicherheitsendpunkte in der Safety-Population. Basierend auf den a priori definierten Subgruppen wurden für das vorliegende Dossier post hoc Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-7; vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Tabelle 4-7: Übersicht über die a priori geplanten Subgruppenanalysen

Subgruppe	Kategorie
Geschlecht	Männlich / Weiblich
Region	USA / Europa
Morbus-Fabry-Klassifikation	Klassisch / Nicht-klassisch
Baseline eGFR [ml/min/1,73 m ²]	≤ 60 / < 60 und ≤ 90 / > 90
Baseline eGFR-Slope [ml/min/1,73 m ² /Jahr]	≤ -5 / > -5
Behandlung mit ACEi/ARB zu Baseline	Ja / Nein
UPCR-Kategorie zu Baseline [g/g]	≤ 0,5 / < 0,5 und < 1 / ≥ 1
ADA-Status zu Baseline	ADA-positiv / ADA-negativ

USA: United States of America; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; UPCR: Urine Protein/Creatinine Ratio; ADA: Anti-Drug-Antikörper;

Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage wurde darüber hinaus die Implementierung der Subgruppen hinsichtlich des Alters und der Krankheitsschwere geprüft, da diese a priori nicht definiert worden sind.

Alter

Spezifische Altersgrenzen, die mit einer besonderen Entwicklung von Morbus Fabry assoziiert werden, sind nicht bekannt. Da Pegunigalsidase alfa nur für Erwachsene untersucht und zugelassen wurde, war eine Aufteilung in Erwachsene und Jugendliche oder Kinder nicht möglich. Ebenso wurden in BALANCE keine Patient*innen im fortgeschrittenen Alter (≥ 65 Jahre) eingeschlossen, sodass auch diesbezüglich keine Subgruppenaufteilung möglich war. Anhand der in der Leitlinie publizierten typischen Altersgrenze von 30 Jahren für die Ausprägung aller patientenindividueller Symptome wäre theoretisch eine medizinisch begründete Subgruppenaufteilung möglich. Mit der in der Studie BALANCE vorliegenden Studienpopulation ist eine derartige Aufteilung jedoch nicht sinnvoll umsetzbar, da der Subgruppenkategorie für Patient*innen mit einem Alter von < 30 Jahren insgesamt nur 5 Patient*innen (6,5 % der Studienpopulation) angehören würden. Aus diesem Grund wurde auf die Implementierung einer Subgruppe für das Alter verzichtet.

Krankheitsschwere

Für die Implementierung einer Subgruppe zur Krankheitsschwere könnte theoretisch der zu Baseline ermittelte MSSI-Score herangezogen werden, um die Patientenpopulation in die drei für dieses Instrument definierten Ausprägungen der Krankheitsschwere zu unterteilen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2.1). Der Subgruppenkategorie mit der höchsten Krankheitsschwere (MSSI-Score > 40 Punkte) würden jedoch nur 4 Patient*innen (5,2 % der Studienpopulation) angehören, was einer sinnvollen Auswertung dieser Subgruppenanalyse entgegensteht. Aus diesem Grund wurde auf eine Subgruppenanalyse für das Merkmal Krankheitsschwere verzichtet. Darüber hinaus wird die Effektmodifikation der Krankheitsschwere zumindest teilweise bereits über die a priori definierten Subgruppen zur glomerulären Filtrationsrate, zur UPCR sowie zur Einnahme von ACEi/ARB untersucht.

4.2.5.5.2 Darstellung der Subgruppen im Dossier

Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patient*innen umfasste. Bei binären Endpunkten wurde eine Subgruppenanalyse nur dann durchgeführt, wenn in einer Subgruppenkategorie mindestens 10 Ereignisse auftraten. Analysen zu UE nach SOC und PT werden nur dann im Dossier dargestellt, wenn das Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Die Ergebnisse der verschiedenen Endpunkte wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Dafür wurde in den in Tabelle 4-7 genannten Subgruppenanalysen der p-Wert des Interaktionsterms überprüft. Subgruppenanalysen, für die eine statistisch signifikante Interaktion nachgewiesen wurde, werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers ausführlich dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionsterm werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

Da alle Subgruppenanalysen auf Überlegenheit post hoc durchgeführt wurden und bei der Planung der Studie, insbesondere hinsichtlich der erforderlichen Patientenzahl, nicht berücksichtigt worden sind, können sie nicht als methodisch korrekte Überprüfung einer entsprechenden Hypothese interpretiert werden. Darüber hinaus wurden alle Subgruppenanalysen als eigenständige Tests durchgeführt, ohne für multiples Testen zu adjustieren. Somit steigt die Wahrscheinlichkeit, ein falsch-positives Ergebnis (Fehler 1. Art) zu erhalten, weshalb diese Analysen nur deskriptiv und nicht konfirmatorisch bewertet werden sollten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BALANCE	ja	nein ^{a)}	abgeschlossen	24 Monate	Pegunigalsidase alfa (1 mg/kg, zweiwöchentliche Infusion) vs. Agalsidase beta (1 mg/kg, zweiwöchentliche Infusion)
a) Die Studie wurde von Protalix BioTherapeutics durchgeführt, Chiesi verfügt über alle notwendigen Lizenzrechte.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus hat den Stand 19.09.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

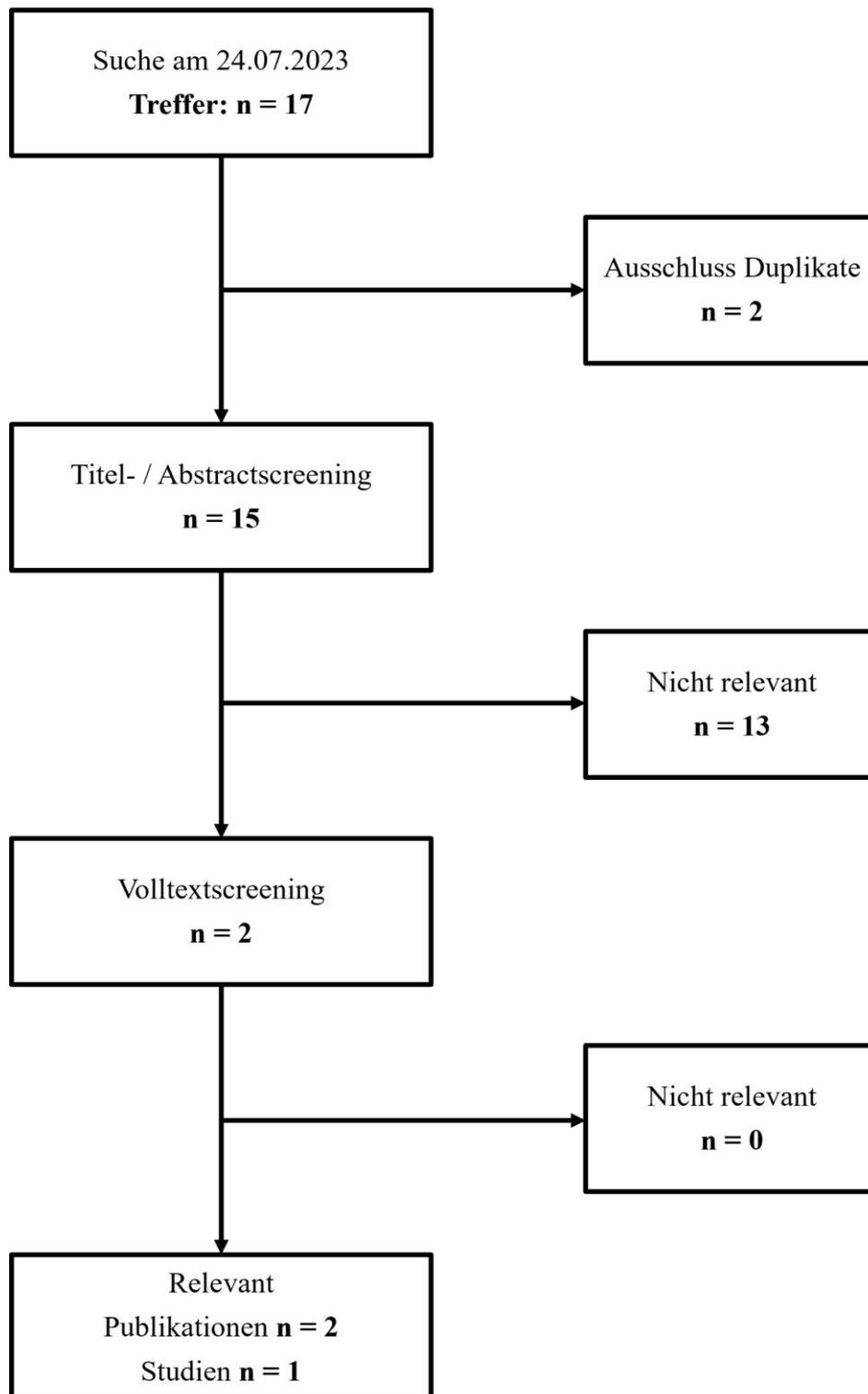


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BALANCE	clinicaltrials.gov: NCT02795676 [54]	ja	ja ^{b)} [54, 55]	abgeschlossen
	EU-CTR: 2016-000378-38 [55]			
	ICTRP: NCT02795676 [56], EUCTR2016-000378-38-GB [57]			
<p>a) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b) Die zwei relevanten Treffer, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, sind die zwei Studienregistereinträge, die auch bei der Suche in den Studienregisterdatenbanken identifiziert wurden (clinicaltrials.gov: NCT02795676; EU-CTR: 2016-000378-38)</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 25.07.2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^{a)}	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 25.07.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^{a)}		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^{b)} (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^{c)} (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^{d)} (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BALANCE	ja	nein	ja ^{e)}	ja [58]	ja [54-57]	nein ^{f)}
<p>a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d) Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e) Die Studie wurde von Protalix BioTherapeutics durchgeführt, Chiesi verfügt über alle notwendigen Lizenzrechte.</p> <p>f) Die zwei relevanten Treffer, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, sind die zwei Studienregistereinträge, die auch bei der Suche in den Studienregisterdatenbanken identifiziert wurden (clinicaltrials.gov: NCT02795676 [54]; EU-CTR: 2016-000378-38 [55]). Da es sich bei diesen Treffern um keine regulären Publikationen handelt, werden sie in dieser Tabelle nicht aufgeführt.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BALANCE	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert	Erwachsene (18–60 Jahre), mind. 1 Jahr unter Therapie mit Agalsidase beta; eGFR-Slope ≤ -2 ml/min/1,73 m ² / Jahr	Pegunigalsidase alfa (n = 53) Agalsidase beta (n = 25)	Behandlung: 24 Monate geplante Interimsanalyse: 12.10.2020 finale Analyse: 12.10.2021	USA und Europa (Vereinigtes König- reich, Niederlande, Spanien, Frankreich, Italien, Norwegen, Slowenien, Schweiz, Finnland, Ungarn, Tschechien) 08/2016 – 10/2021	<u>Primärer Endpunkt:</u> eGFR-Slope <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Krankheitsschwere (MSSI) - Schmerzerleben (BPI-SF) - Fabry Clinical Events (FCE) - Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) - kardiale Hypertrophie (LVMi) - unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
BALANCE	Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg, 1 Infusion Q2W	Agalsidase beta 1 mg/kg, 1 Infusion Q2W	<u>Begleitmedikation:</u> - patientenindividuell mit Angiotensin-Converting-Enzyme- Inhibitoren oder Angiotensin- Rezeptor-Blockern - patientenindividuelle Prämedikation zur Kontrolle der Infusionsnebenwirkungen (bspw. Kortikosteroide, Antihistaminika, Paracetamol) - Schmerzmittel nach Bedarf

Q2W: zweiwöchentlich

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT BALANCE (ITT-Population)

Behandlungsgruppe	Pegunigalsidase alfa n = 52	Agalsidase beta n = 25	Gesamt n = 77
Alter [Jahre]			
MW (SD)	43,9 (10,2)	45,2 (9,6)	44,3 (10,0)
Median (SE)	44,0 (1,4)	48,0 (1,9)	46,0 (1,1)
Min. / Max.	20 / 60	18 / 58	18 / 60
Geschlecht [n, %]			
Männlich	29 (55,8 %)	18 (72,0 %)	47 (61,0 %)
Weiblich	23 (44,2 %)	7 (28,0 %)	30 (39,0 %)
Körpergröße [cm]			
MW (SD)	170,87 (8,65)	173,20 (7,21)	171,62 (8,23)
Median (SE)	170,00 (1,20)	173,00 (1,44)	172,00 (0,94)
Min. / Max.	148,0 / 188,0	162,0 / 192,0	148,0 / 192,0
Körpergewicht [kg]			
MW (SD)	77,80 (17,13)	81,17 (18,53)	78,89 (17,54)
Median (SE)	73,35 (2,38)	79,30 (3,71)	74,40 (2,00)
Min. / Max.	52,0 / 129,0	47,9 / 135,0	47,9 / 135,0
Ethnische Zugehörigkeit [n, %]			
Asiatisch	2 (3,8 %)	0	2 (2,6 %)
Schwarz/Afroamerikanisch	1 (1,9 %)	2 (8,0 %)	3 (3,9 %)
Weiß	49 (94,2 %)	23 (92,0 %)	72 (93,5 %)

Behandlungsgruppe	Pegunigalsidase alfa n = 52	Agalsidase beta n = 25	Gesamt n = 77
eGFR [ml/min/1,73 m²]			
MW (SD)	73,46 (20,21)	74,16 (20,97)	73,69 (20,32)
Median (SE)	73,45 (2,80)	74,85 (4,19)	74,51 (2,32)
Min. / Max.	30,2 / 125,9	34,1 / 107,6	30,2 / 125,9
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73 m²) [n, %]			
≤ 60	13 (25,0 %)	8 (32,0 %)	21 (27,3 %)
60 < und ≤ 90	28 (53,8 %)	11 (44,0 %)	39 (50,6 %)
> 90	11 (21,2 %)	6 (24,0 %)	17 (22,1 %)
eGFR-Slope zu Baseline [ml/min/1,73 m²]			
MW (SD)	-8,03 (6,60)	-8,25 (4,27)	-8,10 (5,92)
Median (SE)	-6,70 (0,92)	-7,84 (0,85)	-7,25 (0,67)
Min. / Max.	-30,5 / 6,3	-20,3 / -2,8	-30,5 / 6,3
UPCR-Stratifizierung beim Screening [n, %]			
< 1 g/g	41 (78,8 %)	21 (84,0 %)	62 (80,5 %)
≥ 1 g/g	11 (21,2 %)	4 (16,0 %)	15 (19,5 %)
Behandlung mit ACEi/ARB [n, %]			
Ja	26 (50,0 %)	16 (64,0 %)	42 (54,5 %)
Nein	26 (50,0 %)	9 (36,0 %)	35 (45,5 %)
Region [n, %]			
USA	33 (63,5 %)	18 (72,0 %)	51 (66,2 %)
außerhalb der USA	19 (36,5 %)	7 (28,0 %)	26 (33,8 %)
Dauer der letzten kontinuierlichen Agalsidase-Beta-Behandlung [Monate]			
MW (SD)	65,03 (47,98)	77,34 (41,25)	69,03 (46,00)
Median (SE)	51,53 (6,65)	67,84 (8,25)	57,43 (5,24)
Min. / Max.	12,6 / 236,9	27,6 / 168,3	12,6 / 236,9
Klassifizierung des Morbus Fabry [n, %]			
Klassisch	27 (51,9 %)	14 (56,0 %)	41 (53,2 %)
Nicht-klassisch	25 (48,1 %)	11 (44,0 %)	36 (46,8 %)
ADA-Status zu Baseline^{a)} [n, %]			
Positiv	18 (34,6 %)	8 (32,0 %)	-
Negativ	34 (65,4 %)	17 (68,0 %)	-

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Min.: Minimum; Max.: Maximum; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; UPCR: Urine Protein/Creatinine Ratio; ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ADA: Anti-Drug-Antikörper

a) Die Bestimmung des ADA-Status erfolgte mit Bezug auf den in dem jeweiligen Behandlungsarm verabreichten Wirkstoff.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer

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

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

Die Studie BALANCE ist eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, parallele Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pegunigalsidase alfa in der zugelassenen Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht als zweiwöchentliche Infusion bei Patient*innen mit Morbus Fabry im Vergleich zu Agalsidase beta untersuchte.

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 77 Patient*innen. Zwar wurden initial 78 Patient*innen randomisiert, aber eine Person aus dem Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa zog ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück, bevor die erste Gabe der Prüfmedikation erfolgte.

Es werden drei Analysepopulationen unterschieden:

1. Die Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte wurde für die **ITT-Population** durchgeführt. Diese Population umfasst alle randomisierten Patient*innen, die wenigstens eine Dosis (vollständig oder teilweise) der Studienmedikation erhalten haben, und damit insgesamt 77 Patient*innen (Pegunigalsidase alfa: 52; Agalsidase beta: 25). Die Patient*innen wurden gemäß ITT-Prinzip in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden.
2. Die **Per-Protocol (PP)-Population** bilden 72 Patient*innen (Pegunigalsidase alfa: 48; Agalsidase beta: 24). Die PP-Population umfasst alle Patient*innen der ITT-Population ohne bedeutende Protokollverletzung. Als bedeutend wurden diejenigen Protokollverletzungen bewertet, die einen größeren Effekt auf Wirksamkeitsendpunkte hätten haben können. Aufgetretene Protokollverletzungen wurden anhand einer detaillierten Liste als bedeutend oder nicht-bedeutend identifiziert, und diese Beurteilung wurde im Rahmen eines verblindeten Data-Reviews überprüft und bestätigt, bevor die Datenbank für weitere Eingaben gesperrt und für die Analyse freigegeben wurde. Darüber hinaus mussten die Patient*innen mindestens 24 Monate Behandlung absolviert und dabei eine Compliance für die Anwendung der Studienmedikation von mindestens 80 % erreicht haben.
3. Die **Safety-Population** umfasst alle randomisierten Patient*innen, die wenigstens eine Dosis (vollständig oder teilweise) der Studienmedikation erhalten haben und für die eine Sicherheitsbewertung verfügbar ist. Dies sind insgesamt 77 Patient*innen

(Pegunigalsidase alfa: 52; Agalsidase beta: 25). Die Patient*innen wurden in dem Behandlungsarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. Da alle Patient*innen mit der Studienmedikation behandelt wurden, in deren Behandlungsarm sie randomisiert wurden, sind die ITT-Population und die Safety-Population in der Studie BALANCE identisch.

Für das vorliegende Dossier wurde die ITT- bzw. Safety-Population (welche die gleichen Patient*innen umfassen) für die Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsanalysen herangezogen.

Das Alter der Studienteilnehmenden musste zwischen 18 und 60 Jahren liegen. Weitere Einschlusskriterien waren eine symptomatische und diagnostisch bestätigte Morbus-Fabry-Erkrankung, eine $eGFR_{CKD-EPI}$ zwischen 40 und 120 ml/min/1,73m² und ein $eGFR$ -Slope von -2 ml/min/1,73 m²/Jahr oder niedriger. Zudem mussten die Patient*innen seit mindestens einem Jahr eine Enzyersatztherapie mit Agalsidase beta durchführen und dabei im letzten Jahr eine stabile Dosierung erhalten sowie eine Compliance von mindestens 80 % erreicht haben. Maximal 50 % der rekrutierten Personen sollten weiblich sein.

Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika sind in der Pegunigalsidase-alfa-Gruppe und in der Agalsidase-beta-Gruppe vergleichbar. Das mittlere Alter lag bei 43,9 bzw. 45,2 Jahren und war damit sehr ausgeglichen, der Anteil männlicher Patienten lag in der Pegunigalsidase-alfa-Gruppe mit 55,8 % etwas niedriger als in der Agalsidase-beta-Gruppe mit 72 %. Die mittlere $eGFR$ lag in der Pegunigalsidase-alfa-Gruppe bei 73,46 ml/min/1,73 m² mit einer mittleren $eGFR$ -Slope zu Baseline von -8,03 ml/min/1,73 m²/Jahr, in der Agalsidase-beta-Gruppe lag die mittlere $eGFR$ bei 74,16 ml/min/1,73 m² und der mittlere $eGFR$ -Slope zu Baseline bei -8,25 ml/min/1,73 m²/Jahr.

Die mittlere Behandlungsdauer für die Behandlungsarme mit Pegunigalsidase alfa respektive Agalsidase beta lag bei 22,62 bzw. 23,86 Monaten mit im Mittel 49,5 bzw. 52,1 Infusionen pro Patient*in und ist damit zwischen den Armen vergleichbar. 46 % der Infusionen von Pegunigalsidase alfa wurden Zuhause bei den Patient*innen durchgeführt, bei den Agalsidase-beta-Infusionen war es ein Anteil von 33 %. Fünf Patient*innen (9,4 %) aus dem Pegunigalsidase-alfa-Behandlungsarm sowie eine Person (4 %) unter Behandlung mit Agalsidase beta haben die Studie vorzeitig abgebrochen.

Die Studie BALANCE hatte eine Studiendauer von 24 Monaten (104 Wochen), in der die Patient*innen im zweiwöchentlichen Abstand eine intravenöse Infusion mit der jeweiligen Studienmedikation entsprechend ihrem zugewiesenen Behandlungsarm, also Pegunigalsidase alfa oder Agalsidase beta, erhielten. Die Dosierung für beide Medikamente betrug 1 mg/kg Körpergewicht, die Infusionsdauer konnte bei guter Verträglichkeit von anfänglich drei Stunden auf bis zu eineinhalb Stunden verkürzt werden. Nach Ende der regulären Studiendauer konnten die Patient*innen freiwillig in eine einarmige, unverblindete Verlängerungsstudie eintreten, in der alle Teilnehmer*innen im zweiwöchentlichen Abstand mit Pegunigalsidase alfa behandelt wurden.

Ziel der Studie BALANCE war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta bei der Behandlung von Patient*innen mit Morbus Fabry. Der primäre Endpunkt der Studie war die Stabilisierung der Nierenfunktion, ermittelt anhand der annualisierten Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR-Slope) zum Studienende im Vergleich zum Studienbeginn. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der Krankheitsschwere, erfasst mittels des krankheitsspezifischen Mainz Severity Score Index (MSSI), zum Studienende im Vergleich zum Studienbeginn. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden Analysen durchgeführt bezüglich der Veränderung des Schmerzerlebens und der Beeinträchtigung durch den Schmerz sowie bezüglich der Veränderung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Zusätzlich wurde die Entwicklung der linksventrikulären Masse (LVM) als Maß für eine kardiale Hypertrophie analysiert. Weiterhin wurden zum einen das Auftreten von Fabry Clinical Events, definierter krankheitsspezifischer Ereignisse, erfasst und ausgewertet. Darüber hinaus wurden bei der Analyse der unerwünschten Ereignisse zwei unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ausgewertet – infusionsbedingte Reaktionen (IRR) sowie Anti-Drug-Antikörper (ADA). Neben der finalen Analyse der Ergebnisse zum Studienende wurde eine Interimsanalyse zu Woche 52 durchgeführt.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Der Anteil der Patient*innen in der Subgruppenkategorie „Europa“ lag bei 33,8%, der Rest der Patient*innen stammte aus den USA und damit ebenfalls aus einem westlichen Industrieland, das mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar ist. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung werden Patienten mit Morbus Fabry grundsätzlich nur von sehr erfahrenen und entsprechend spezialisierten Ärzten behandelt. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls der Versorgung in dem deutschen Versorgungskontext. Die Dosierung der Behandlung entsprach den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen [4, 5]. Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind. Auch die demographischen Parameter der Studienpopulation in der Studie BALANCE sprechen für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, beispielsweise hinsichtlich ethnischer Zugehörigkeit sowie durchschnittlicher Größe und Körpergewicht (siehe Tabelle 4-15).

Zusammengefasst betrachtet zeigen sich große Übereinstimmungen zwischen der Studienpopulation und den durchgeführten Behandlungen in der Studie BALANCE und dem deutschen Therapiealltag für Morbus Fabry, sodass die Ergebnisse direkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BALANCE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BALANCE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie. Die Randomisierungsliste wurde computergestützt erzeugt und in das eCRF-System überführt, welches den in die Studie rekrutierten Patient*innen automatisiert eine Randomisierungsnummer zuwies und somit die Zuteilung auf einen der beiden Behandlungsarme in verblindeter Form durchführte. Die Zubereitung der Infusionslösungen für die Studienmedikation wurde von unverblindetem Personal durchgeführt. Die in identischen Infusionsbeuteln mit verblindeter Kennzeichnung abgefüllten Infusionslösungen wurden dem Behandlungspersonal zur Verfügung gestellt, sodass sowohl das Studienpersonal als auch die Patient*innen für die Behandlung verblindet waren. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte nach dem ITT-Prinzip, es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotential hinweisen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Sicherheit und Verträglichkeit
BALANCE	ja	Ja	ja
	Im Rahmen der UE erhoben	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand des Mainz Severity Score Index (MSSI) Veränderung des Schmerzerlebens 	<ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwere UE Schwerwiegende UE (SUE) Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE UE nach SOC und PT

<p>gemessen anhand des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme und Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel • Auftreten von Fabry Clinical Events (FCE) • Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS • Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) • Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des linksventrikulären Massenindex (LVMi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE nach SOC und PT • UE von speziellem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen, Anti-Drug-Antikörper
---	---

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d. h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Die Anzahl an Todesfällen wurde nicht als separater Endpunkt, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst und ist daher in diesem Dossier bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1).

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Mainz Severity Score Index

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand des MSSI

Studie	Operationalisierung
BALANCE	<p>Der Main Severity Score Index (MSSI) ist ein standardisiertes und validiertes Messinstrument, das speziell für die Quantifizierung der Schwere der patientenindividuellen Ausprägung des Morbus Fabry entworfen wurde.</p> <p>Zur Bestimmung der Schwere der Erkrankung werden die Patient*innen ausführlich auf das Vorhandensein verschiedener prädefinierter Fabry-spezifischer Symptome untersucht. Die bei diesen Untersuchungen zu berücksichtigenden Symptome sind in vier Domänen aufgeteilt – allgemein, neurologisch, kardiovaskulär und renal. Den verschiedenen Symptomen sind, entsprechend ihrer Bedeutung für die Morbidität der Erkrankung, Punktwerte zugeordnet, wobei teilweise auch die Stärke der Ausprägung der Symptome berücksichtigt wird. In den einzelnen Domänen können maximal 18 (allgemeine und renale Symptome) bzw. 20 Punkte (neurologische und kardiovaskuläre Symptome) erreicht werden. Die Schwere der Erkrankung wird aus dem Gesamtscore abgeleitet, für den die Punktwerte der vier einzelnen Domänen addiert werden. Dabei entspricht der Bereich von 0–19 Punkten einer milden Erkrankung, ein Score von 20–40 Punkten einer moderaten Erkrankung. Bei einem Punktwert von > 40 handelt es sich um eine schwere Ausprägung der Erkrankung, wobei der theoretische Maximalscore bei 76 Punkten liegt.</p> <p>Neben der Präsentation des Verlaufs des MSSI-Gesamtscores sowie der Scores der einzelnen Domänen und dem Vergleich der Veränderung im Score gegenüber Baseline wird auch der Anteil der Patient*innen mit einer milden bzw. mit einer maximal als moderat eingestuften Krankheitsschwere (d. h. MSSI-Score < 20 bzw. \leq 40) zum Studienende zwischen den Behandlungsarmen verglichen.</p> <p>Das Erreichen einer relevanten Verbesserung der Erkrankung wurde für den MSSI-Score auf zwei Ebenen definiert. Zum einen wird der Wechsel in eine niedrigere Kategorie der Krankheitsschwere gemäß der publizierten Einteilung (s. o.) als medizinisch relevant angesehen. Des Weiteren wird aufgrund der fehlenden Präspezifizierung gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 eine Responseschwelle von 15 % (entspricht 11,4 Punkten für den MSSI-Gesamtscore bzw. 2,7 oder 3 Punkten bei den Scores der einzelnen Symptomdomänen) der Skalenspannweite als MID angesetzt und auf dieser Grundlage ebenfalls eine Responderanalyse durchgeführt.</p> <p>Die Evaluierung des MSSI-Scores erfolgte beim Screening sowie bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 26, 52, 78 und 104.</p> <p>Zur Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MSSI-Scores (Gesamtscore sowie Scores der einzelnen Domänen) in Woche 104 im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patient*innen mit einer milden (MSSI-Score < 20 Punkte) bzw. höchstens moderaten Krankheitsschwere (MSSI-Score \leq 40 Punkte) in Woche 104 • Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patient*innen mit verbesserter Krankheitsschwere gemäß MSSI-Score in Woche 104 im Vergleich zur Baseline (ein Responder hat von > 40 Punkten zu \leq 40 Punkten oder von \geq 20 Punkten zu < 20 Punkte gewechselt) • Anteil der Patient*innen mit Veränderung des MSSI-Scores (MID = 15%) in Woche 104 im Vergleich zur Baseline

MSSI: Mainz Severity Score Index; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MID: Minimum Important Difference; ITT: Intention-to-Treat

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Krankheits-schwere gemessen anhand des MSSI in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunktes adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Rücklaufquoten lagen in beiden Behandlungsarmen auf einem vergleichbaren Niveau, d. h. nicht mehr als 15 Prozentpunkte auseinander, und durchgängig über 80 % (siehe Tabelle 4-20). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-20: Rücklaufquoten für die Erfassung der Krankheitsschwere mittels MSSI in BALANCE

Visite	Pegunigalsidase alfa n (%)	Agalsidase beta n (%)
Baseline	52 (100 %)	25 (100 %)
Woche 26	46 (88,5 %)	25 (100 %)
Woche 52	45 (86,5 %)	23 (92,0 %)
Woche 78	42 (80,8 %)	24 (96,0 %)
Woche 104	46 (88,5 %)	23 (92,0 %)

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

4.3.1.3.1.2.1 Veränderung des MSSI-Scores im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-21: Veränderung des MSSI-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE

Veränderung gegenüber Baseline im MSSI-Score (Gesamtscore)						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert SMD [95%-KI]
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	23,46 (9,80)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	25,16 (10,71)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	44	21,43 (11,99)	-2,07 (0,76) [-3,57; -0,57]	-4,11 (1,30) [-6,67; -1,55]	0,0017 0,82 [0,29; 1,34]
	Agalsidase beta	23	27,09 (11,03)	2,04 (1,05) [-0,03; 4,11]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline; Berechnung des Hedges' g als mittlere Differenz dividiert durch die nach Gesamtzahl der Patienten je Behandlungsarm gewichtete gepoolte Standardabweichung (SMD)

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g)

Es zeigt sich bei der Veränderung des MSSI-Scores am Studienende ein signifikanter Unterschied von knapp über 4 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-21). Dieser Unterschied beruht auf einer leichten Verbesserung des MSSI-Scores für Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa bei einer gleichzeitigen Verschlechterung des Scores für Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta.

Zur Berechnung der Effektgröße (Hedges' g) werden die mittels des MMRM-Modell berechneten Werte für die Least-Square-Schätzer verwendet. Für den beobachteten Unterschied ergibt sich eine Effektgröße (Hedges' g) von 0,82 (95 %-KI = [0,29; 1,34]). Da die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls über dem Schwellenwert von 0,2 liegt, ist der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen als klinisch relevanter Effekt einzustufen.

Tabelle 4-22: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des MSSI-Scores (Gesamtscore) in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des MSSI-Scores (Gesamtscore)										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	25,16 (10,71)	24,00 (10,49)	24,09 (10,52)	26,38 (11,10)	27,09 (11,03)	23,46 (9,80)	22,67 (9,98)	23,38 (11,24)	22,05 (12,29)	22,11 (12,24)

MSSI: Mainz Severity Score Index; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

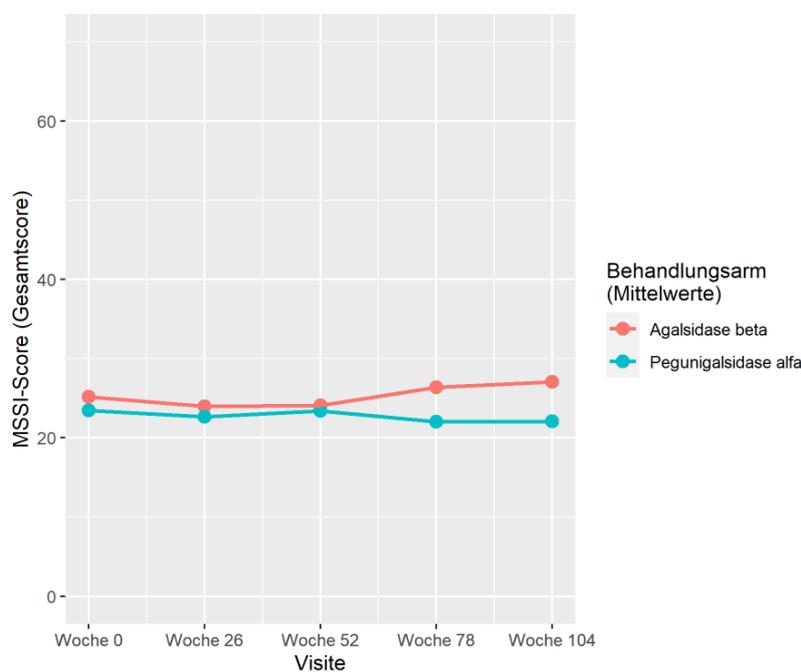


Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des MSSI-Scores (Gesamtscore)

Im zeitlichen Verlauf der MSSI-Scores der beiden Behandlungsarme zeigt sich ab Woche 78 ein Anstieg des Scores für die Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta, also eine Verschlechterung der Krankheit, während für die Patient*innen im Studienarm mit Pegunigalsidase-alfa-Behandlung der Score ab Woche 78 sichtbar sinkt (siehe Abbildung 4-3 und Tabelle 4-22).

Tabelle 4-23: Veränderung des MSSI-Scores der neurologischen Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE

Veränderung gegenüber Baseline im MSSI-Score: Domäne „neurologisch“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	7,48 (4,20)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	7,32 (4,80)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	44	7,18 (4,55)	-0,43 (0,34) [-1,10; 0,24]	-1,09 (0,58) [-2,23; 0,05]	0,0600
	Agalsidase beta	23	8,04 (5,10)	0,66 (0,47) [-0,26; 1,59]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung des MSSI-Scores in der Domäne der neurologischen Symptome zeigt sich ebenfalls der Trend, dass im Studienarm mit Pegunigalsidase-alfa-Behandlung der Score sinkt, während unter Therapie mit Agalsidase beta die Symptome stärker werden bzw. zunehmen und somit zu einem Anstieg des Scores führen. Der Unterschied ist statistisch knapp nicht signifikant (-0,43 vs. +0,66 Punkte; $p = 0,0600$).

Tabelle 4-24: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der neurologischen Symptomdomäne des MSSI in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der neurologischen Symptomdomäne des MSSI										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	7,32 (4,80)	6,44 (4,34)	6,74 (4,61)	8,08 (5,27)	8,04 (5,10)	7,48 (4,20)	7,74 (4,05)	7,31 (4,28)	6,90 (4,52)	7,15 (4,48)

MSSI: Mainz Severity Score Index; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

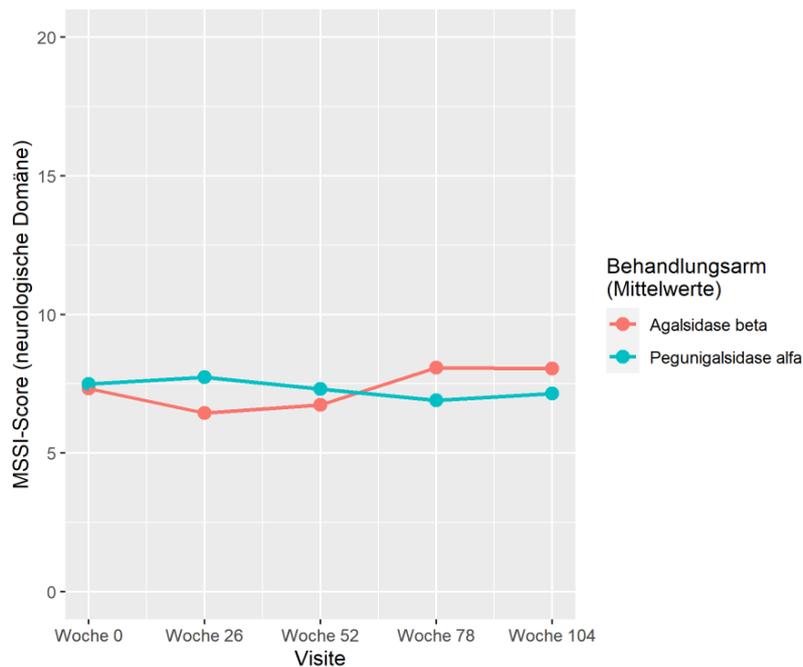


Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der neurologischen Symptomdomäne des MSSI

Im zeitlichen Verlauf der Scores für die neurologische Symptomdomäne der beiden Behandlungsarme zeigt sich nach einer kurzzeitigen Verringerung des Scores bei den Patient*innen im Behandlungsarm mit Agalsidase beta ab Woche 26 ein stetiger Anstieg, während sich bei den Patient*innen unter Pegunigalsidase-alfa-Therapie ein entgegengesetzter Trend zeigt. Ab Woche 78 zeigen dann die Patient*innen im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa im Schnitt einen niedrigeren Score als die Patient*innen des Kontrollarms (siehe Abbildung 4-4 und Tabelle 4-24).

Tabelle 4-25: Veränderung des MSSI-Scores der kardiovaskulären Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE

Veränderung gegenüber Baseline im MSSI-Score: Domäne „kardiovaskulär“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	5,87 (5,63)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	7,08 (5,46)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	44	5,55 (5,99)	-0,33 (0,42) [-1,16; 0,49]	-1,20 (0,72) [-2,61; 0,21]	0,0942
	Agalsidase beta	23	7,83 (5,15)	0,87 (0,58) [-0,27; 2,01]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung des MSSI-Scores in der Domäne der kardiovaskulären Symptome zeigt sich ebenfalls der Trend, dass im Studienarm mit Pegunigalsidase-alfa-Behandlung der Score sinkt, während unter Therapie mit Agalsidase beta die Symptome stärker werden bzw. zunehmen und somit zu einem Anstieg des Scores führen. Der Unterschied ist statistisch knapp nicht signifikant (-0,33 vs. +0,87 Punkte; $p = 0,0942$).

Tabelle 4-26: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der kardiovaskulären Symptomdomäne des MSSI in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der kardiovaskulären Symptomdomäne des MSSI										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	7,08 (5,46)	7,72 (5,19)	7,09 (5,51)	7,79 (5,30)	7,83 (5,15)	5,87 (5,63)	5,33 (5,35)	6,47 (5,70)	6,26 (6,28)	5,91 (6,11)

MSSI: Mainz Severity Score Index; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

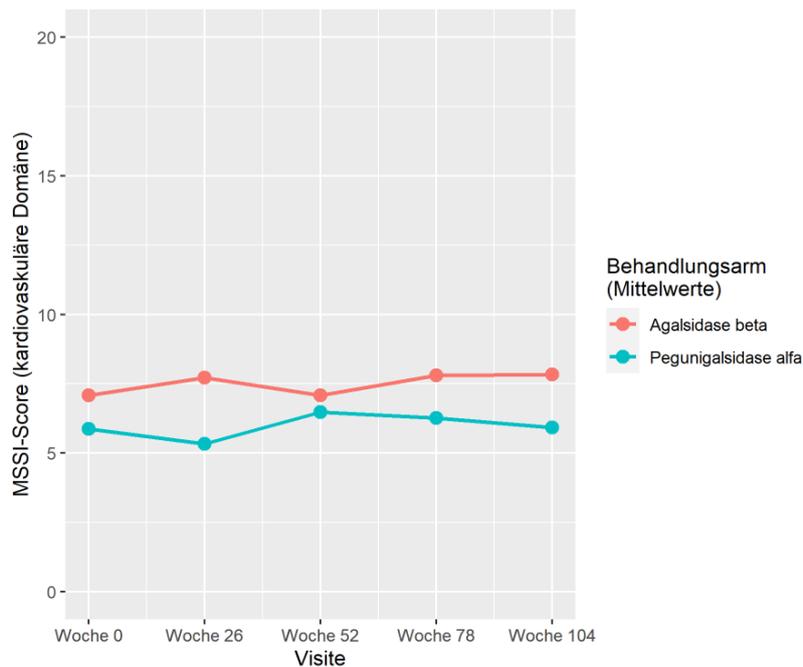


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der kardiovaskulären Symptomdomäne des MSSI

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Scores für die kardiovaskuläre Symptomdomäne der beiden Behandlungsarme zeigt sich zu Beginn ein etwas niedrigerer Score bei den Patient*innen im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu den Patient*innen unter Therapie mit Agalsidase beta (statistisch nicht signifikant). Aufgrund eines Anstiegs des Scores in diesem Behandlungsarm zu Woche 52 verkleinert sich der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zur Mitte der Studiendauer, driftet danach jedoch wieder auseinander, da die Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta einen Anstieg des Scores zeigen, während im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa der Score wieder auf das anfängliche Niveau sinkt (siehe Abbildung 4-5 und Tabelle 4-26).

Tabelle 4-27: Veränderung des MSSI-Scores der renalen Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE

Veränderung gegenüber Baseline im MSSI-Score: Domäne „renal“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert SMD [95%-KI]
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	3,92 (3,22)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	3,84 (3,16)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	44	3,09 (3,09)	-0,77 (0,42) [-1,59; 0,05]	-1,45 (0,71) [-2,85; -0,05]	0,0424 0,52 [0,01; 1,03]
	Agalsidase beta	23	4,52 (2,78)	0,68 (0,58) [-0,45; 1,82]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline; Berechnung des Hedges' g als mittlere Differenz dividiert durch die nach Gesamtzahl der Patienten je Behandlungsarm gewichtete gepoolte Standardabweichung (SMD)

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g)

Für die Veränderung des MSSI-Scores in der Domäne der renalen Symptome zeigt sich wie auch für den Gesamtscore, dass im Studienarm mit Pegunigalsidase-alfa-Behandlung der Score deutlich sinkt, während unter Therapie mit Agalsidase beta die Symptome stärker werden bzw. zunehmen und somit zu einem Anstieg des Scores führen. Der zum Studienende beobachtete Unterschied ist statistisch signifikant (-0,77 vs. +0,68 Punkte; $p = 0,0424$). Die Effektgröße (Hedges' g) für diesen Unterschied liegt bei 0,52 (95 %-KI = [0,008; 1,032]). Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls unter dem Schwellenwert von 0,2 liegt, ist der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen als klinisch womöglich nicht relevanter Effekt einzustufen.

Tabelle 4-28: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der renalen Symptomdomäne des MSSI in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der renalen Symptomdomäne des MSSI										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	3,84 (3,16)	4,00 (3,06)	4,00 (2,95)	4,33 (2,87)	4,52 (2,78)	3,92 (3,22)	3,74 (3,31)	3,73 (3,24)	3,43 (3,13)	3,30 (3,19)

MSSI: Mainz Severity Score Index; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

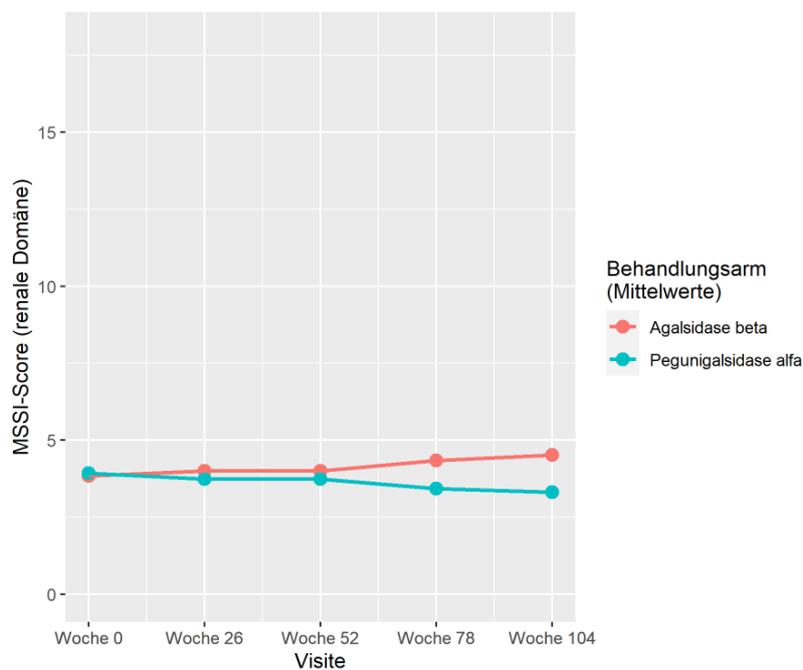


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der renalen Symptomdomäne des MSSI

Im zeitlichen Verlauf der Scores für die renale Symptomdomäne der beiden Behandlungsarme zeigt sich ab Woche 78 ein Anstieg des Scores für die Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta, während für die Patient*innen im Studienarm mit Pegunigalsidase-alfa-Behandlung der Score ab Woche 78 sichtbar sinkt (siehe Abbildung 4-6 und Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Veränderung des MSSI-Scores der allgemeinen Symptomdomäne gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE

Veränderung gegenüber Baseline im MSSI-Score: Domäne „allgemein“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	6,19 (3,05)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	6,92 (2,83)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	44	5,61 (3,59)	-0,53 (0,24) [-1,01; -0,05]	-0,33 (0,41) [-1,15; 0,48]	0,4247
	Agalsidase beta	23	6,70 (3,56)	-0,20 (0,34) [-0,86; 0,46]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Im Gegensatz zur Entwicklung des MSSI-Gesamtscores sowie den Scores der drei spezifischen Symptomdomänen (neurologisch, kardiovaskulär, renal) zeigt sich im Verlauf des Scores in der Domäne für die allgemeinen Krankheitssymptome in beiden Behandlungsarmen zum Studienende eine leichte Verringerung des Scores. Bei Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ist diese Veränderung etwas stärker ausgeprägt als bei den Patient*innen im Kontrollarm, führt jedoch zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-29).

Tabelle 4-30: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der allgemeinen Symptomdomäne des MSSI in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der allgemeinen Symptomdomäne des MSSI										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	6,92 (2,83)	5,84 (2,91)	6,26 (3,00)	6,17 (3,33)	6,70 (3,56)	6,19 (3,05)	5,87 (3,32)	5,87 (3,29)	5,45 (3,32)	5,74 (3,64)

MSSI: Mainz Severity Score Index; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

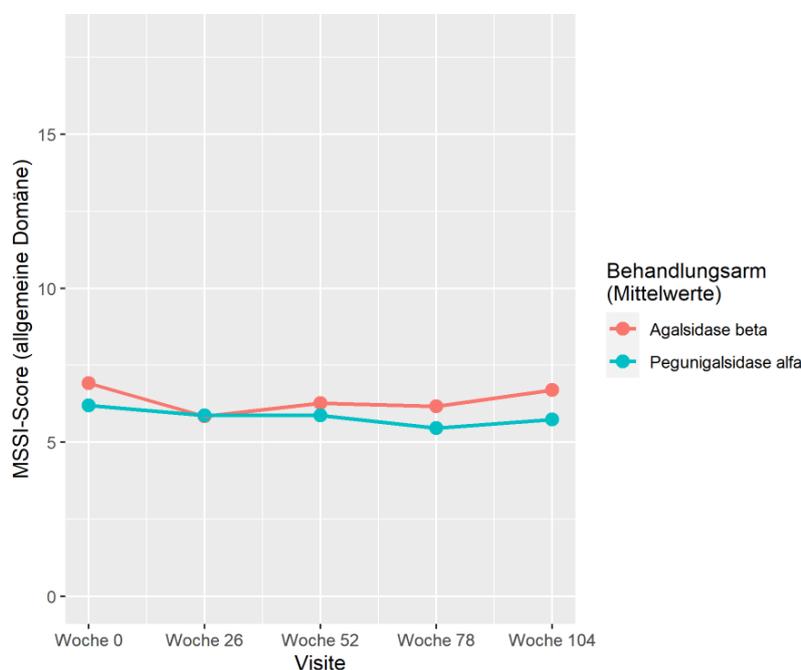


Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Scores der allgemeinen Symptomdomäne des MSSI

Im zeitlichen Verlauf der Scores für die allgemeine Symptomdomäne der beiden Behandlungsarme zeigt sich insgesamt ein relativ stabiler Verlauf mit leichter Tendenz zu einer Verringerung des Scores, wobei im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa diese Tendenz geringfügig stärker ausgeprägt ist, was auch die Ergebnisse der Analyse für die Veränderung gegenüber Baseline bestätigen (siehe Tabelle 4-29). Die Patient*innen im Behandlungsarm mit Agalsidase beta zeigen zu Woche 26 eine deutliche Reduktion des Scores, danach steigt der Score jedoch kontinuierlich wieder an (siehe Abbildung 4-7 und Tabelle 4-30).

4.3.1.3.1.2.2 Responderanalysen für den MSSI-Score

Tabelle 4-31: Anteil der Patient*innen mit milder Erkrankung (MSSI-Score < 20 Punkte) zu Woche 104 in BALANCE

Mainz Severity Score Index (MSSI) < 20 zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	46	24 (52,2)	1,71 [0,87; 3,37]	2,49 [0,86; 7,20]	0,22 [-0,02; 0,45]	0,1240
Agalsidase beta	23	7 (30,4)				

Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

In Woche 104 zeigt sich beim Vergleich des Anteils der Patient*innen, die nur eine milde Ausprägung des Morbus Fabry aufweisen, ein Vorteil für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber der Agalsidase-beta-Therapie (52,2 % vs. 30,4 %) (siehe Tabelle 4-31). Dieser deutliche numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant (p = 0,1240). Zu Baseline liegt der Anteil an Patient*innen mit einem MSSI-Score < 20 in beiden Behandlungsarmen auf einem vergleichbaren Niveau, sodass keine relevante Verzerrung dieses Endpunkts dahingehend zu erwarten ist (36,5 % vs. 32,0 %, Pegunigalsidase alfa bzw. Agalsidase beta). Darüber hinaus wird im Vergleich zur Situation zu Baseline deutlich, dass nur unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa der Anteil an Patient*innen mit einem MSSI-Score < 20 zugenommen hat, während der Anteil unter Therapie mit Agalsidase beta stabil bzw. minimal rückläufig ist.

Tabelle 4-32: Anteil der Patient*innen mit milder oder moderater Erkrankung (MSSI-Score ≤ 40 Punkte) zu Woche 104 in BALANCE

Mainz Severity Score Index (MSSI) ≤ 40 zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	46	42 (91,3)	1,00 [0,86; 1,17]	1,00 [0,17; 5,91]	0,00 [-0,14; 0,14]	1,0000
Agalsidase beta	23	21 (91,3)				

Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Für den Anteil der Patient*innen, die einen MSSI-Score von ≤ 40 aufweisen, zeigt sich zu Woche 104 kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-32).

In Ergänzung zu den bisherigen Responderanalysen wird nachfolgend als Sensitivitätsanalyse der Anteil der Patient*innen zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen, die im Studienverlauf den Wechsel von einer höheren in eine niedrigere Kategorie der Krankheitsschwere vollziehen konnten, d. h. von schwer (> 40 Punkte) zu moderat oder mild (≤ 40 Punkte) bzw. von schwer oder moderat (≥ 20 Punkte) zu mild (< 20 Punkte) (siehe Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Anteil der Patient*innen mit einer Verbesserung der Krankheitsschwere gemäß MSSI-Kategorien zu Woche 104 in BALANCE

Responderanalyse für Veränderung gegenüber Baseline in Krankheitsschwere gemäß MSSI-Kategorie zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	44	8 (18,2)	4,18 [0,56; 31,42]	4,89 [0,57; 41,78]	0,14 [0,00; 0,28]	0,1491
Agalsidase beta	23	1 (4,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Zum Studienende in Woche 104 zeigt ein um den Faktor 4 größerer Anteil der Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa eine Verbesserung der Krankheitsschwere als unter Behandlung mit Agalsidase beta (18,2 % vs. 4,3 %). Dieser deutliche numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,1491$).

Zusatzanalyse – Responderanalyse für Veränderung (MID = 15%)

Tabelle 4-34: Anteil der Patient*innen mit Veränderung des MSSI-Scores (MID = 15%) zu Woche 104 in BALANCE

Responderanalyse für Veränderung gegenüber Baseline um 15 % im MSSI-Score (Gesamtscore) zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	44	1 (2,3)	1,60 [0,07; 37,79]	1,62 [0,06; 41,37]	0,02 [-0,02; 0,07]	1,0000
Agalsidase beta	23	0 (0,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei der Responderanalyse auf Grundlage einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zeigt sich für den Anteil der Patient*innen, die eine Verbesserung im MSSI-Score über der Responseschwelle erreichen, zu Woche 104 kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-34). Die für den MSSI-Score definierten Schwellenwerte von 20 und 40 Punkten zur Unterscheidung bzw. Abgrenzung der verschiedenen klinisch relevanten Ausprägungen der Erkrankung werden bei dieser Responderanalyse jedoch nicht berücksichtigt. Die alternative Auswertung über die vom IQWiG definierte Responseschwelle von 15 % wird daher für diesen Endpunkt zwar ergänzend präsentiert, im Vergleich zu der Auswertung mit Berücksichtigung der für den MSSI definierten Schwellenwerte für eine milde, moderate bzw. schwere Ausprägung der Krankheit jedoch als weniger aussagekräftig erachtet.

Für die einzelnen Ergebnisse der vier Symptomdomänen des MSSI wurden ebenfalls Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite für eine Veränderung gegenüber Baseline durchgeführt (siehe Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Anteil der Patient*innen mit Veränderung des MSSI-Scores in den verschiedenen Symptomdomänen (MID = 15%) zu Woche 104 in BALANCE

Responderanalysen für Veränderung gegenüber Baseline im MSSI-Score zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Symptomdomäne „neurologisch“						
Pegunigalsidase alfa	44	6 (13,6)	1,57 [0,34; 7,16]	1,66 [0,31; 8,96]	0,05 [-0,10; 0,20]	0,7051
Agalsidase beta	23	2 (8,7)				
Symptomdomäne „kardiovaskulär“						
Pegunigalsidase alfa	44	4 (9,1)	1,05 [0,21; 5,29]	1,05 [0,18; 6,21]	0,00 [-0,14; 0,15]	1,0000
Agalsidase beta	23	2 (8,7)				
Symptomdomäne „renal“						
Pegunigalsidase alfa	44	11 (25,0)	1,92 [0,59; 6,19]	2,22 [0,55; 8,94]	0,12 [-0,07; 0,31]	0,3489
Agalsidase beta	23	3 (13,0)				
Symptomdomäne „allgemein“						
Pegunigalsidase alfa	44	5 (11,4)	1,31 [0,27; 6,22]	1,35 [0,24; 7,54]	0,03 [-0,12; 0,18]	1,0000
Agalsidase beta	23	2 (8,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Die Responderanalysen für eine Verbesserung im Score der vier einzelnen Symptomdomänen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zeigen zu Woche 104 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Tendenziell zeigt sich unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ein etwas größerer Anteil an Patient*innen mit einer entsprechenden Verbesserung des Scores.

In der Gesamtschau der verschiedenen Analysen zeigt sich für die Verbesserung der Krankheitsschwere, ermittelt über den MSSI-Score, ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta. Während unter Agalsidase beta der MSSI-Gesamtscore im Studienverlauf leicht ansteigt, kommt es unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa zu einer Verringerung des MSSI-Gesamtscores. Dieser fundamentale und zum Studienende statistisch signifikante Unterschied führt zudem im Behandlungsarm mit

Pegunigalsidase alfa zu einem deutlich höheren Anteil an Patient*innen mit einer milden Krankheitsausprägung.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Schmerzen – Veränderung des Schmerzerlebens gemessen anhand des BPI-SF

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung des Schmerzerlebens gemessen anhand des BPI-SF

Studie	Operationalisierung
BALANCE	<p>Der BPI-SF-Fragebogen ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Messung des Schmerzerlebens sowie der wahrgenommenen Einschränkung verschiedener Lebensbereiche durch den erlebten Schmerz.</p> <p>Er besteht aus insgesamt 9 Fragen, davon beziehen sich 4 Fragen auf die Stärke des wahrgenommenen Schmerzes (stärkster und geringster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden, durchschnittlicher Schmerz sowie momentaner Schmerz) sowie eine Frage mit insgesamt 7 Unterkategorien auf die Einschränkung verschiedener Lebensaspekte durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normales Arbeiten (sowohl außerhalb und Haushalt), Beziehungen zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude). Die Stärke der Schmerzen sowie der Grad der Einschränkung werden auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen / keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen / vollständige Beeinträchtigung) bewertet, d. h. höhere Score-Werte bedeuten eine stärkere Belastung der Patient*innen. Aus den vier Fragen zur Stärke des Schmerzes sowie den sieben Fragen zur Beeinträchtigung durch den Schmerz lässt sich jeweils eine Schmerz- bzw. Interferenz-Summenskala bilden, indem der arithmetische Mittelwert aus den Scores der jeweiligen Symptomskalen berechnet wird.</p> <p>Die weiteren Fragen des Fragebogens – zur Art und Lokalisation der Schmerzen, der zur Schmerzlinderung angewendeten Behandlungen sowie zu der aufgrund dieser Interventionen erreichten Schmerzlinderung – haben sich nach Aussage des Autors in der Anwendung des Fragebogens nicht als hilfreich erwiesen und waren auch im Studienprotokoll nicht zur Auswertung vorgesehen. Entsprechend wird auch im vorliegenden Dossier auf eine Auswertung dieser Fragen verzichtet. Die eingenommenen Schmerzmittel wurden in der Studie BALANCE zudem separat zu jeder Visite erfasst, die Analyse dieser Daten wird in dem Endpunkt „Schmerzmittleinnahme“ präsentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).</p> <p>Aufgrund der fehlenden Präspezifizierung einer Responseschwelle wurde eine Schwelle von 15 % der Skalenspannweite als Minimum Important Difference (MID) gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 angesetzt. Darüber hinaus wurden Responderanalysen durchgeführt, bei denen die Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung im BPI-SF-Score als Responder gezählt wurden.</p>

Der BPI-SF-Fragebogen wurde beim Screening sowie bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 26, 52, 78 und 104 von den Patient*innen ausgefüllt.

Zur Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen.

Darstellung im Dossier:

- Veränderung der BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104
- Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104
- Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verschlechterung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104
- Anteil der Patient*innen mit Verbesserung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 (MID = 15 %)

BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; MID: Minimum Important Difference; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Schmerzerlebens gemessen anhand des BPI-SF in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugewiesenen Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunktes adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Rücklaufquoten lagen in beiden Behandlungsarmen auf einem vergleichbaren Niveau, d. h. nicht mehr als 15 Prozentpunkte auseinander, und durchgängig über 80 % (siehe Tabelle 4-38). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den BPI-SF-Fragebogen in BALANCE

Visite	Pegunigalsidase alfa n (%)	Agalsidase beta n (%)
Baseline	52 (100 %)	25 (100 %)
Woche 26	46 (88,5 %)	25 (100 %)
Woche 52	45 (86,5 %)	23 (92,0 %)
Woche 78	42 (80,8 %)	23 (92,0 %)
Woche 104	45 (86,5 %)	22 (88,0 %)

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

4.3.1.3.1.3.1 Entwicklung der BPI-SF-Scores im Vergleich zur Baseline

Tabelle 4-39: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „stärkster Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „stärkster Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	3,48 (2,92)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	2,56 (2,80)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	3,31 (3,40)	-0,09 (0,43) [-0,93; 0,75]	-0,55 (0,74) [-2,01; 0,91]	0,4550
	Agalsidase beta	22	3,00 (3,38)	0,47 (0,61) [-0,73; 1,66]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Symptomskala „stärkster Schmerz“ zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „stärkster Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „stärkster Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	2,56 (2,80)	2,80 (2,71)	2,39 (2,68)	3,17 (3,16)	3,00 (3,38)	3,48 (2,92)	2,80 (2,86)	3,33 (2,76)	2,33 (2,92)	3,31 (3,40)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

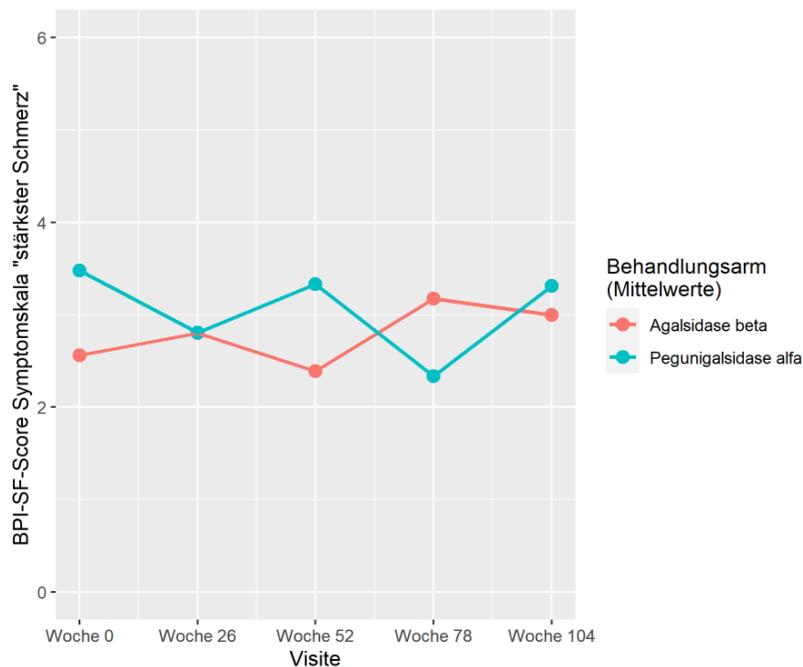


Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „stärkster Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-40) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte für diese Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-8).

Tabelle 4-41: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „geringster Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „geringster Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	1,08 (1,63)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,20 (1,96)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	1,42 (2,31)	0,29 (0,29) [-0,28; 0,86]	0,21 (0,50) [-0,77; 1,20]	0,6695
	Agalsidase beta	22	1,27 (2,27)	0,08 (0,41) [-0,73; 0,88]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Symptomskala „geringster Schmerz“ zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „geringster Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „geringster Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,20 (1,96)	1,16 (1,82)	0,70 (1,33)	1,30 (1,74)	1,27 (2,27)	1,08 (1,63)	1,22 (1,85)	1,29 (2,16)	0,98 (1,67)	1,42 (2,31)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

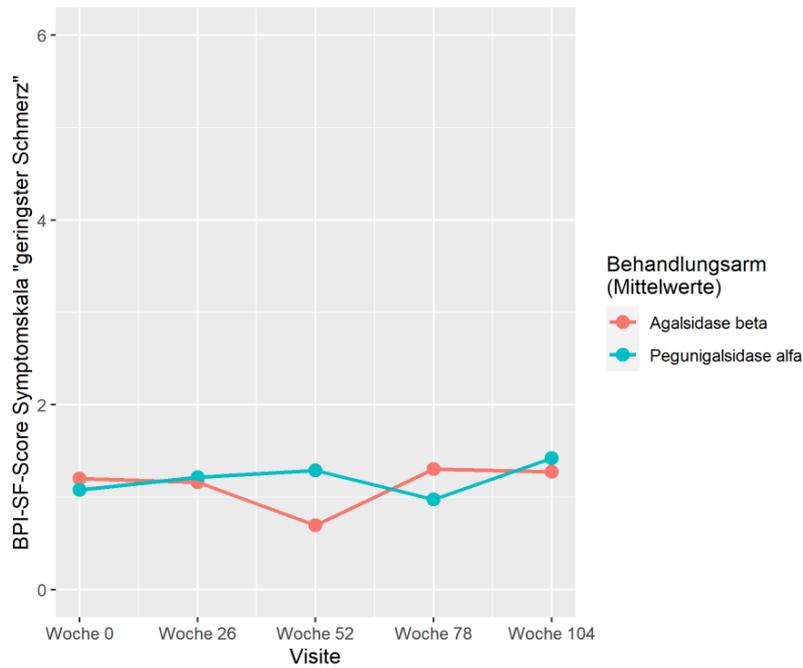


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „geringster Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-42) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte für diese Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-9).

Tabelle 4-43: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „durchschnittlicher Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,25 (2,16)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	2,24 (1,96)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,64 (2,87)	0,34 (0,31) [-0,27; 0,95]	0,02 (0,54) [-1,04; 1,09]	0,9656
	Agalsidase beta	22	2,45 (2,50)	0,32 (0,44) [-0,56; 1,19]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“ zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „durchschnittlicher Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	2,24 (1,96)	2,52 (1,94)	2,22 (2,02)	2,30 (2,49)	2,45 (2,50)	2,25 (2,16)	2,48 (2,48)	2,33 (2,26)	1,86 (2,19)	2,64 (2,87)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

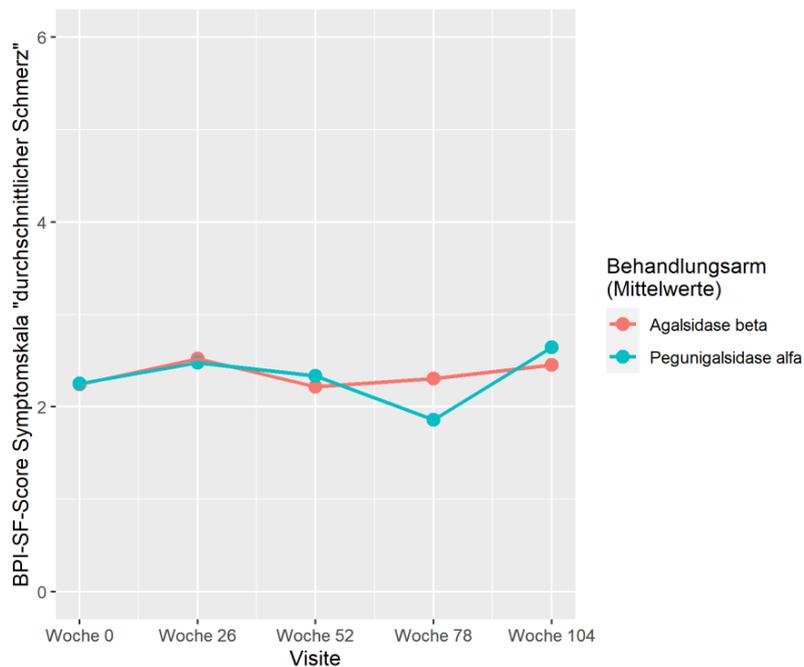


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-44) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte für diese Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-10).

Tabelle 4-45: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „momentaner Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „momentaner Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	1,83 (2,31)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,44 (2,29)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	1,93 (2,90)	-0,04 (0,36) [-0,75; 0,67]	-0,44 (0,62) [-1,67; 0,79]	0,4799
	Agalsidase beta	22	1,59 (2,67)	0,40 (0,51) [-0,60; 1,41]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Symptomskala „momentaner Schmerz“ zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „momentaner Schmerz“ in BALANCE

Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „momentaner Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,44 (2,29)	1,32 (1,84)	1,30 (2,10)	1,52 (2,29)	1,59 (2,67)	1,83 (2,31)	1,87 (2,53)	1,58 (2,30)	1,26 (1,89)	1,93 (2,90)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

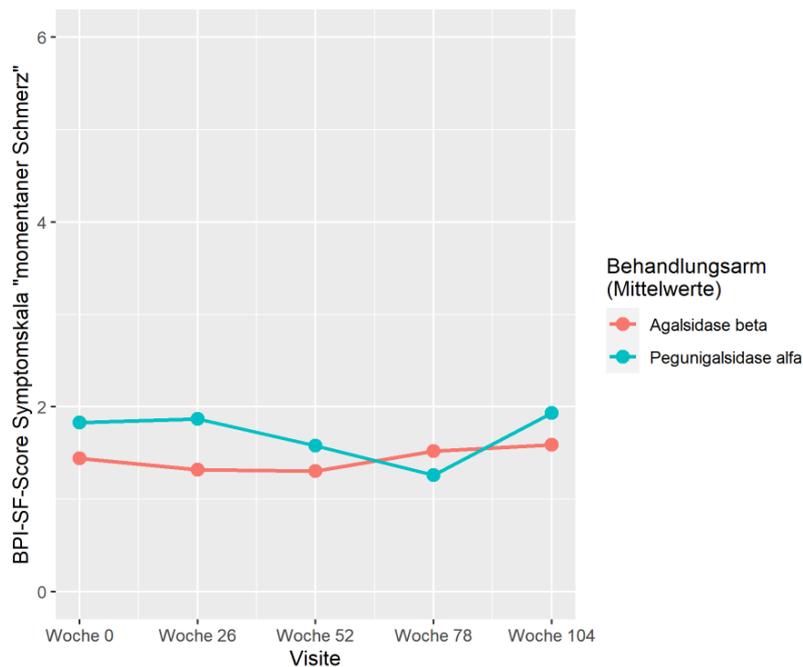


Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „momentaner Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-46) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte für diese Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-11).

Zusätzlich zu den Ergebnissen der vier einzelnen Symptomskalen kann optional auch der Mittelwert der vier Skalen, im Folgenden als Schmerz-Summenskala „gesamter Schmerz“ bezeichnet, ausgewertet werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2.2).

Tabelle 4-47: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „gesamter Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Schmerz-Summenskala „gesamter Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,16 (2,02)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,86 (2,03)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,33 (2,71)	0,12 (0,31) [-0,49; 0,74]	-0,21 (0,54) [-1,28; 0,86]	0,6969
	Agalsidase beta	22	2,08 (2,57)	0,33 (0,44) [-0,54; 1,21]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Schmerz-Summenskala „gesamter Schmerz“ zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Schmerz-Summenskala des BPI-SF „gesamter Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores der Schmerz-Summenskala für „gesamter Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,86 (2,03)	1,95 (1,90)	1,65 (1,85)	2,08 (2,25)	2,08 (2,57)	2,16 (2,02)	2,09 (2,32)	2,13 (2,15)	1,61 (2,01)	2,33 (2,71)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

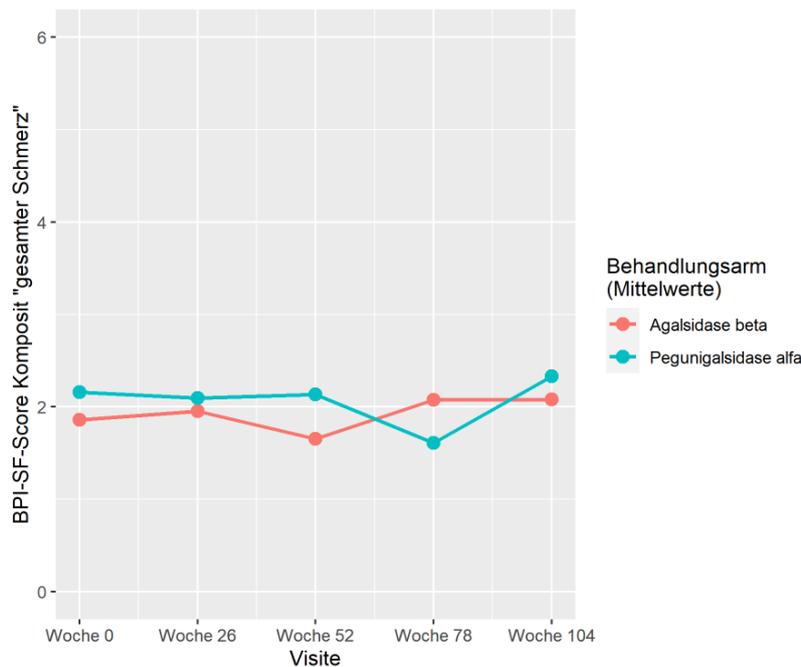


Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf des Mittelwertes der gemittelten Skalenwerte als „gesamter Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-48) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs des Mittelwertes der Schmerz-Summenskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-12).

Neben dem direkten Schmerzerleben wird mit Hilfe des BPI-SF Fragebogens auch die durch den Schmerz bedingte Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens erfasst. Typischerweise wird die Beeinträchtigung durch den Schmerz insgesamt als Mittelwert aller sieben Einzelskalen bewertet (im vorliegenden Dossier bezeichnet als Interferenz-Summenskala; siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.4.2.2). Nachfolgend werden zusätzlich zu dieser Gesamtbetrachtung (siehe Tabelle 4-49 und Abbildung 4-13) auch die separaten Ergebnisse für die Beeinträchtigung der einzelnen Lebensbereiche präsentiert, also die Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität, der Stimmung, des Gehvermögens, der normalen Arbeit, der Beziehungen, des Schlafs und der Lebensfreude durch den Schmerz.

Tabelle 4-49: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Interferenz-Summenskala „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,28 (2,68)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,84 (2,42)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,37 (3,11)	0,12 (0,33) [-0,53; 0,78]	-0,09 (0,58) [-1,23; 1,05]	0,8745
	Agalsidase beta	22	1,94 (2,47)	0,22 (0,47) [-0,72; 1,15]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der allgemeinen Beeinträchtigung durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-50: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Interferenz-Summenskala des BPI-SF „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Interferenz-Summenskala „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,84 (2,42)	1,73 (2,35)	1,75 (2,46)	2,24 (2,65)	1,94 (2,47)	2,28 (2,68)	2,01 (2,57)	1,94 (2,41)	1,87 (2,57)	2,37 (3,11)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

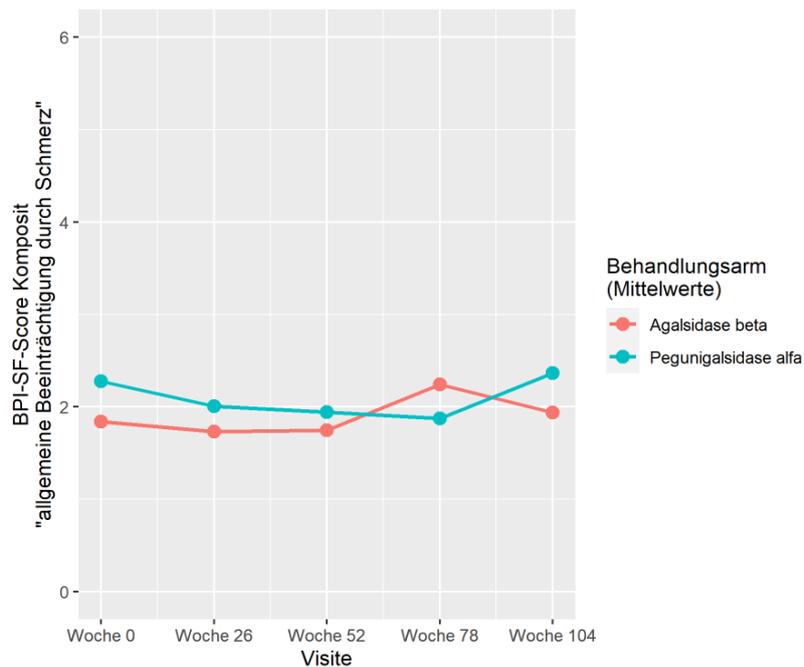


Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf des Mittelwertes der Interferenz-Summenskala als „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-50) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs des Mittelwertes der Interferenz-Summenskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-13).

Tabelle 4-51: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,46 (2,97)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,68 (2,30)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,67 (3,36)	0,25 (0,39) [-0,51; 1,01]	-0,08 (0,67) [-1,41; 1,24]	0,9001
	Agalsidase beta	22	2,05 (2,75)	0,33 (0,55) [-0,75; 1,41]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-51).

Tabelle 4-52: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,68 (2,30)	1,84 (2,62)	1,96 (2,65)	2,65 (2,90)	2,05 (2,75)	2,46 (2,97)	1,93 (2,76)	1,98 (2,84)	2,07 (3,09)	2,67 (3,36)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

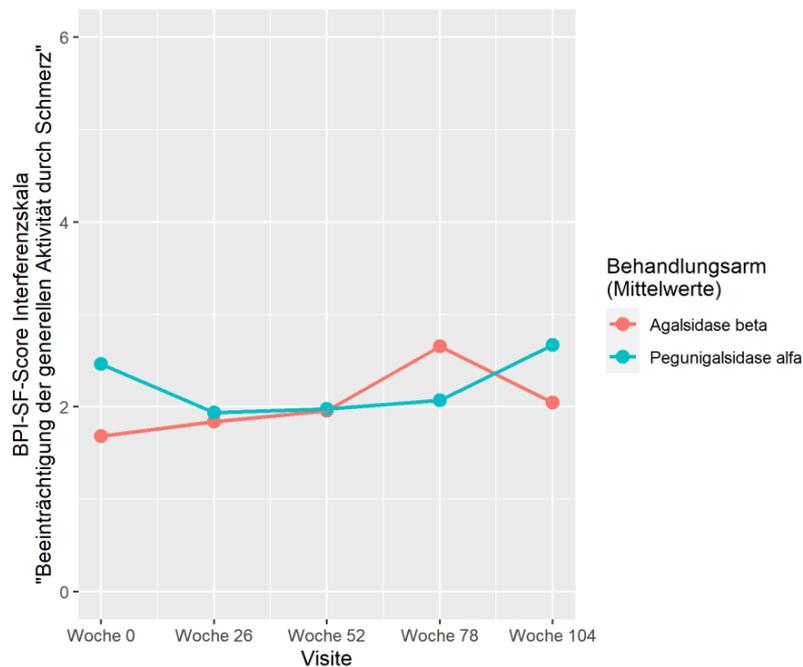


Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-52) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte der Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-14).

Tabelle 4-53: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,35 (2,95)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	2,04 (2,68)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,27 (3,14)	-0,17 (0,40) [-0,95; 0,61]	-0,25 (0,69) [-1,60; 1,11]	0,7219
	Agalsidase beta	22	1,95 (2,85)	0,08 (0,56) [-1,04; 1,19]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Beeinträchtigung der Stimmung durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	2,04 (2,68)	2,12 (2,80)	1,70 (2,67)	2,57 (3,10)	1,95 (2,85)	2,35 (2,95)	2,13 (2,67)	1,98 (2,51)	1,79 (2,63)	2,27 (3,14)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

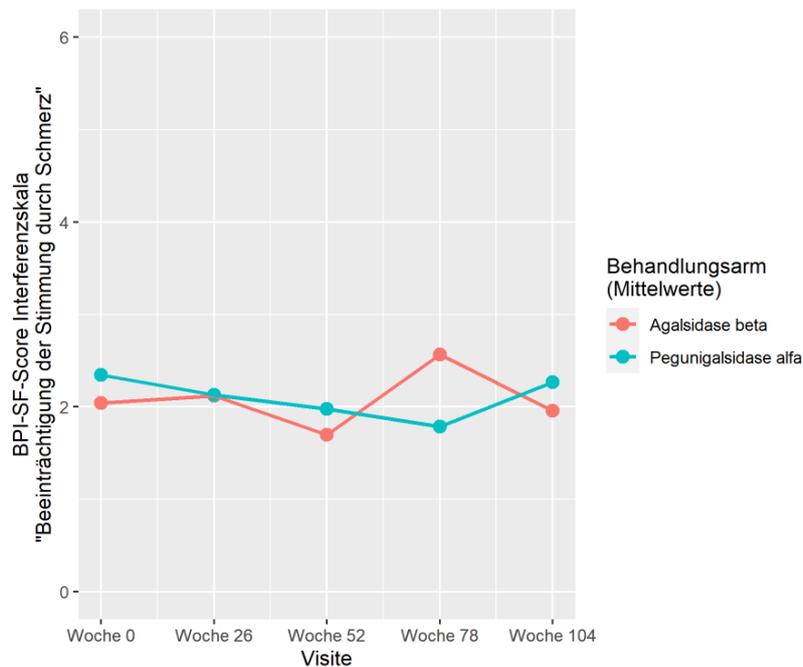


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-42) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte der Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-15).

Tabelle 4-55: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,06 (3,07)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,92 (2,80)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,20 (3,22)	0,21 (0,36) [-0,50; 0,92]	0,00 (0,63) [-1,23; 1,23]	0,9960
	Agalsidase beta	22	1,95 (2,82)	0,21 (0,51) [-0,79; 1,22]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Beeinträchtigung des Gehvermögens durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-55).

Tabelle 4-56: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,92 (2,80)	1,32 (2,10)	1,70 (2,40)	2,00 (2,52)	1,95 (2,82)	2,06 (3,07)	1,65 (2,32)	1,93 (2,75)	1,81 (2,61)	2,20 (3,22)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

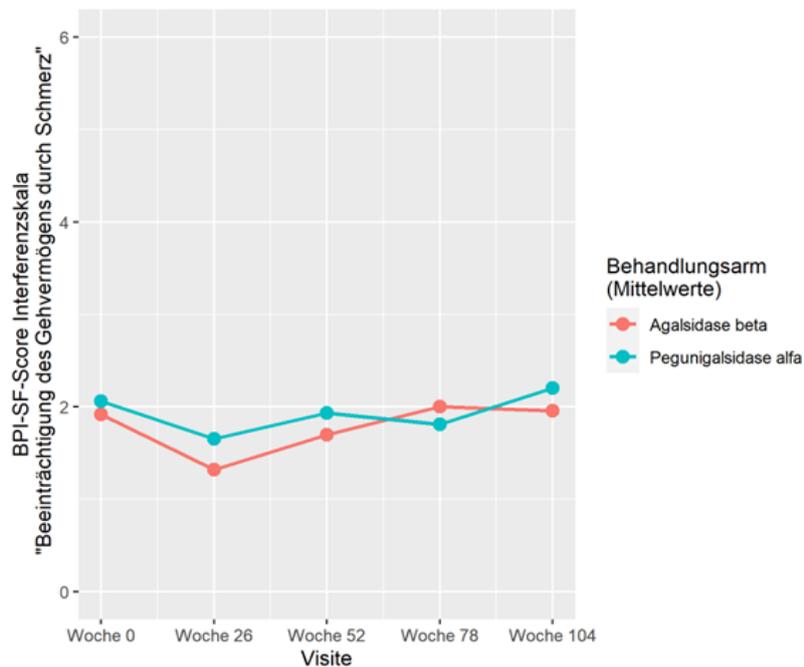


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-56) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte der Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-16).

Tabelle 4-57: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,54 (3,30)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	2,40 (2,97)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,58 (3,45)	0,10 (0,39) [-0,66; 0,87]	-0,53 (0,68) [-1,86; 0,80]	0,4327
	Agalsidase beta	22	2,91 (3,31)	0,63 (0,55) [-0,45; 1,72]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-57).

Tabelle 4-58: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	2,40 (2,97)	1,80 (2,81)	2,26 (2,90)	2,65 (3,01)	2,91 (3,31)	2,54 (3,30)	2,15 (3,08)	1,98 (2,82)	2,14 (3,08)	2,58 (3,45)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

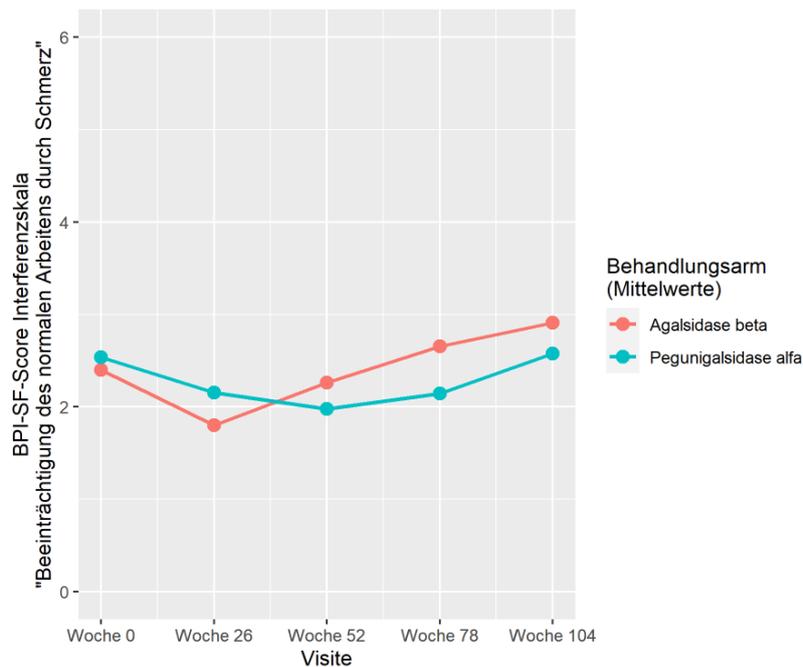


Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-58) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte der Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-17).

Tabelle 4-59: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	1,75 (2,77)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,56 (2,74)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	1,84 (2,82)	0,11 (0,33) [-0,54; 0,76]	0,03 (0,57) [-1,10; 1,15]	0,9633
	Agalsidase beta	22	1,50 (2,30)	0,08 (0,47) [-0,84; 1,01]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Beeinträchtigung der Beziehungen durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,56 (2,74)	1,56 (2,57)	1,43 (2,41)	1,52 (2,47)	1,50 (2,30)	1,75 (2,77)	1,87 (2,81)	1,73 (2,51)	1,45 (2,73)	1,84 (2,82)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

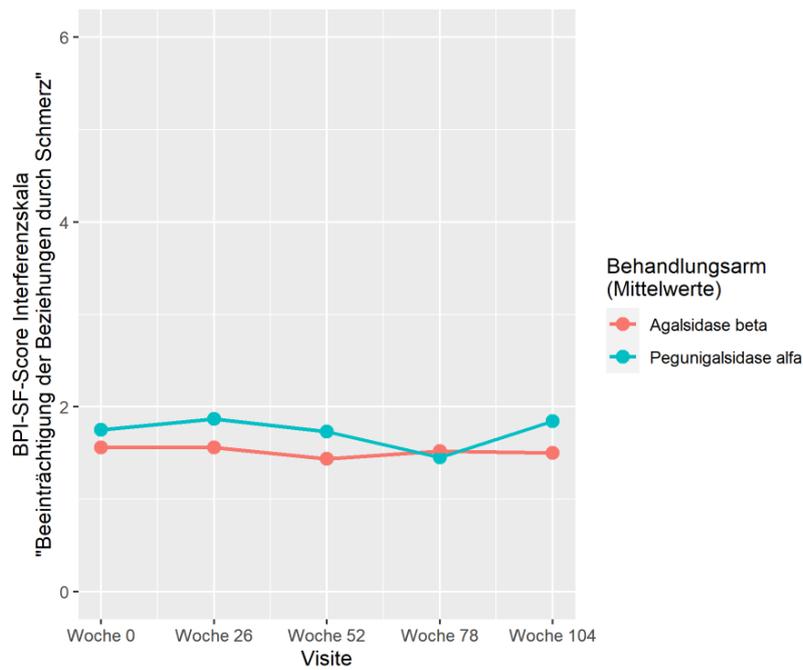


Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-60) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte der Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-18).

Tabelle 4-61: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,40 (3,17)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,48 (2,58)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,82 (3,49)	0,58 (0,39) [-0,20; 1,35]	0,69 (0,69) [-0,67; 2,04]	0,3208
	Agalsidase beta	22	1,41 (2,82)	-0,11 (0,56) [-1,22; 1,00]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Beeinträchtigung des Schlafs durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-62: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,48 (2,58)	1,68 (2,61)	1,39 (2,55)	2,04 (2,72)	1,41 (2,82)	2,40 (3,17)	2,22 (2,92)	1,98 (2,71)	1,90 (2,79)	2,82 (3,49)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

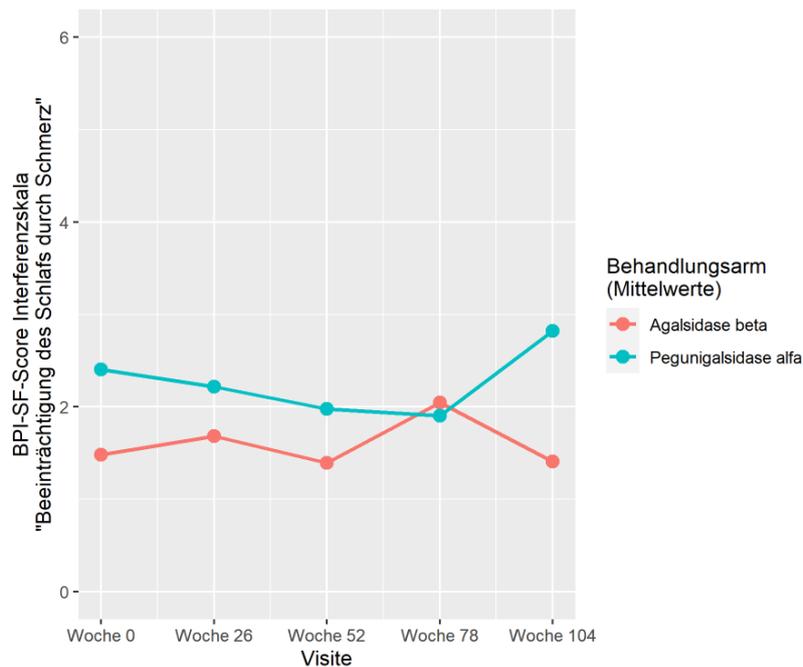


Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-62) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte der Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-19).

Tabelle 4-63: Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 für „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ in BALANCE

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	2,38 (3,14)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	1,80 (2,58)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	45	2,18 (3,15)	-0,14 (0,38) [-0,89; 0,62]	-0,19 (0,66) [-1,50; 1,12]	0,7729
	Agalsidase beta	22	1,77 (2,76)	0,06 (0,54) [-1,01; 1,13]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung der Beeinträchtigung der Lebensfreude durch den Schmerz zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des BPI-SF-Scores für die Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	1,80 (2,58)	1,80 (2,78)	1,78 (2,80)	2,26 (3,06)	1,77 (2,76)	2,38 (3,14)	2,09 (2,84)	2,00 (2,77)	1,95 (2,96)	2,18 (3,15)

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

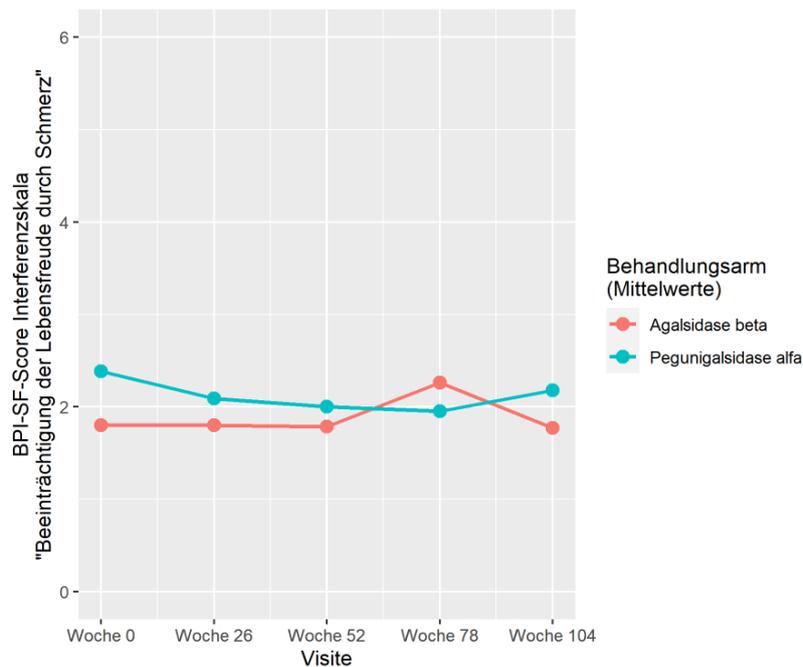


Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte der Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“

Auch bei Betrachtung der einzelnen Mittelwerte im Studienverlauf (Tabelle 4-64) sowie in der grafischen Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Mittelwerte der Symptomskala zeigen sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 4-20).

4.3.1.3.1.3.2 Responderanalyse für BPI-SF-Scores im Vergleich zur Baseline**Responderanalysen zur Symptomskala „stärkster Schmerz“**

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „stärkster Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „stärkster Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	12 (26,7)	1,96 [0,61; 6,22]	2,30 [0,58; 9,20]	0,13 [-0,06; 0,32]	0,3511
Agalsidase beta	22	3 (13,6)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	19 (42,2)	1,55 [0,72; 3,32]	1,95 [0,64; 5,91]	0,15 [-0,09; 0,38]	0,2889
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	13 (28,9)	0,91 [0,42; 1,95]	0,87 [0,29; 2,63]	-0,03 [-0,26; 0,21]	1,0000
Agalsidase beta	22	7 (31,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Symptomskala „stärkster Schmerz“ auf Grundlage der 15-%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei der Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomskala unter Pegunigalsidase alfa um den Faktor 2 höher liegt als unter Agalsidase-beta-Therapie (26,7 % vs. 13,6 %; $p = 0,3511$). Der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung ist jedoch, analog zur Analyse mit 15-%-Responseschwelle, im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa deutlich erhöht. Der Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verschlechterung hingegen ist zwischen beiden Behandlungsarmen nahezu identisch.

Responderanalysen zur Symptomskala „geringster Schmerz“

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „geringster Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „geringster Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	5 (11,1)	1,22 [0,26; 5,81]	1,25 [0,22; 7,02]	0,02 [-0,13; 0,17]	1,0000
Agalsidase beta	22	2 (9,1)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	12 (26,7)	0,84 [0,38; 1,83]	0,78 [0,26; 2,37]	-0,05 [-0,29; 0,18]	0,7745
Agalsidase beta	22	7 (31,8)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	13 (28,9)	1,59 [0,59; 4,31]	1,83 [0,52; 6,45]	0,11 [-0,10; 0,32]	0,3893
Agalsidase beta	22	4 (18,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Symptomskala „geringster Schmerz“ auf Grundlage der 15-%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen zur Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	5 (11,1)	0,81 [0,21; 3,10]	0,79 [0,17; 3,66]	-0,03 [-0,20; 0,15]	1,0000
Agalsidase beta	22	3 (13,6)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	11 (24,4)	0,90 [0,38; 2,11]	0,86 [0,27; 2,75]	-0,03 [-0,25; 0,20]	1,0000
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	12 (26,7)	0,73 [0,35; 1,53]	0,64 [0,21; 1,90]	-0,10 [-0,34; 0,14]	0,5704
Agalsidase beta	22	8 (36,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen zur Symptomskala „momentaner Schmerz“

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „momentaner Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „momentaner Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	7 (15,6)	1,14 [0,33; 3,99]	1,17 [0,27; 5,03]	0,02 [-0,16; 0,20]	1,0000
Agalsidase beta	22	3 (13,6)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	12 (26,7)	0,73 [0,35; 1,53]	0,64 [0,21; 1,90]	-0,10 [-0,34; 0,14]	0,5704
Agalsidase beta	22	8 (36,4)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	9 (20,0)	0,73 [0,30; 1,80]	0,67 [0,20; 2,19]	-0,07 [-0,29; 0,15]	0,5423
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Symptomskala „momentaner Schmerz“ auf Grundlage der 15-%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen zur Schmerz-Summenskala „stärkster Schmerz“

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Responderanalysen zur Schmerz-Summenskala „gesamter Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Schmerz-Summenskala „gesamter Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	5 (11,1)	2,44 [0,30; 19,68]	2,62 [0,29; 23,95]	0,07 [-0,06; 0,19]	0,6551
Agalsidase beta	22	1 (4,5)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	18 (40,0)	0,88 [0,49; 1,57]	0,80 [0,29; 2,24]	-0,05 [-0,31; 0,20]	0,7932
Agalsidase beta	22	10 (45,5)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	15 (33,3)	1,22 [0,55; 2,71]	1,33 [0,43; 4,10]	0,06 [-0,17; 0,29]	0,7806
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Schmerz-Summenskala „gesamter Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. einem jeglicher Verschlechterung des Scores für die Schmerz-Summenskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Für die Beeinträchtigung verschiedener Lebensaspekte durch den Schmerz werden auch bei den Responderanalysen nachfolgend sowohl der über alle sieben Skalen gemittelte Gesamt-Interferenzwert als auch die Ergebnisse für die einzelnen Skalen präsentiert.

Responderanalysen zur Interferenz-Summenskala „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Responderanalysen zur Interferenz-Summenskala „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Interferenz-Summenskala „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	5 (11,1)	1,22 [0,26; 5,81]	1,25 [0,22; 7,02]	0,02 [-0,13; 0,17]	1,0000
Agalsidase beta	22	2 (9,1)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	19 (42,2)	1,55 [0,72; 3,32]	1,95 [0,64; 5,91]	0,15 [-0,09; 0,38]	0,2889
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	14 (31,1)	0,76 [0,39; 1,48]	0,65 [0,23; 1,88]	-0,10 [-0,34; 0,15]	0,5844
Agalsidase beta	22	9 (40,9)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Interferenz-Summenskala „allgemeine Beeinträchtigung durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Responseschwelle zeigt sich Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Interferenz-Summenskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung ist jedoch im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa deutlich erhöht im Vergleich zum Behandlungsarm mit Agalsidase beta. Der Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verschlechterung hingegen ist im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa niedriger als bei Agalsidase beta. Es zeigten also jeweils mehr Patient*innen unter Pegunigalsidase alfa eine Verbesserung und weniger Patient*innen eine Verschlechterung im BPI-SF-Score der Interferenz-Summenskala als unter Behandlung mit Agalsidase beta.

Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	10 (22,2)	1,22 [0,43; 3,46]	1,29 [0,35; 4,68]	0,04 [-0,16; 0,24]	1,0000
Agalsidase beta	22	4 (18,2)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	14 (31,1)	1,37 [0,57; 3,32]	1,54 [0,47; 5,00]	0,08 [-0,14; 0,31]	0,5714
Agalsidase beta	22	5 (22,7)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	12 (26,7)	0,84 [0,38; 1,83]	0,78 [0,26; 2,37]	-0,05 [-0,29; 0,18]	0,7745
Agalsidase beta	22	7 (31,8)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Skala „Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	11 (24,4)	1,79 [0,56; 5,78]	2,05 [0,51; 8,26]	0,11 [-0,08; 0,30]	0,3587
Agalsidase beta	22	3 (13,6)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	16 (35,6)	1,30 [0,59; 2,87]	1,47 [0,48; 4,51]	0,08 [-0,15; 0,32]	0,5865
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	11 (24,4)	0,90 [0,38; 2,11]	0,86 [0,27; 2,75]	-0,03 [-0,25; 0,20]	1,0000
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Skala „Beeinträchtigung der Stimmung durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei der Anteil an Patient*innen mit einer derartigen Verbesserung im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa deutlich über dem Anteil unter Agalsidase-beta-Therapie liegt. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung ist jedoch, analog zur Analyse mit 15%-Responseschwelle, im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa etwas höher als bei den Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta. Der Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verschlechterung hingegen ist zwischen beiden Behandlungsarmen nahezu identisch.

Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	7 (15,6)	1,71 [0,39; 7,57]	1,84 [0,35; 9,71]	0,06 [-0,10; 0,22]	0,7066
Agalsidase beta	22	2 (9,1)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	12 (26,7)	0,84 [0,38; 1,83]	0,78 [0,26; 2,37]	-0,05 [-0,29; 0,18]	0,7745
Agalsidase beta	22	7 (31,8)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	9 (20,0)	0,73 [0,30; 1,80]	0,67 [0,20; 2,19]	-0,07 [-0,29; 0,15]	0,5423
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Skala „Beeinträchtigung des Gehvermögens durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Response-schwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	7 (15,6)	3,42 [0,45; 26,12]	3,87 [0,45; 33,61]	0,11 [-0,03; 0,25]	0,2560
Agalsidase beta	22	1 (4,5)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	13 (28,9)	1,27 [0,52; 3,12]	1,38 [0,42; 4,53]	0,06 [-0,16; 0,28]	0,7709
Agalsidase beta	22	5 (22,7)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	14 (31,1)	0,86 [0,42; 1,73]	0,79 [0,27; 2,31]	-0,05 [-0,29; 0,19]	0,7832
Agalsidase beta	22	8 (36,4)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Skala „Beeinträchtigung des normalen Arbeitens durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Response-schwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei jedoch der Anteil an Respondern unter Therapie mit Pegunigalsidase alfa gegenüber dem Behandlungsarm mit Agalsidase-beta-Therapie etwa um den Faktor 3 höher liegt (15,6 % vs. 4,5 %; $p = 0,2560$). Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	6 (13,3)	1,47 [0,32; 6,69]	1,54 [0,28; 8,33]	0,04 [-0,11; 0,20]	1,0000
Agalsidase beta	22	2 (9,1)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	11 (24,4)	2,69 [0,65; 11,10]	3,24 [0,65; 16,10]	0,15 [-0,02; 0,33]	0,1937
Agalsidase beta	22	2 (9,1)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	11 (24,4)	1,08 [0,43; 2,72]	1,10 [0,33; 3,68]	0,02 [-0,20; 0,23]	1,0000
Agalsidase beta	22	5 (22,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Skala „Beeinträchtigung der Beziehungen durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Response-schwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Der Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung des Scores ist jedoch unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa um den Faktor 2,7 erhöht im Vergleich zum Behandlungsarm mit Agalsidase beta (24,4 % vs. 9,1 %; $p = 0,1937$). Beim Anteil der Patient*innen mit jeglicher Verschlechterung zeigen sich in beiden Behandlungsarmen nahezu identische Werte.

Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	6 (13,3)	0,98 [0,27; 3,55]	0,97 [0,22; 4,33]	0,00 [-0,18; 0,17]	1,0000
Agalsidase beta	22	3 (13,6)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	10 (22,2)	1,63 [0,50; 5,33]	1,81 [0,44; 7,38]	0,09 [-0,10; 0,27]	0,5208
Agalsidase beta	22	3 (13,6)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	13 (28,9)	1,27 [0,52; 3,12]	1,38 [0,42; 4,53]	0,06 [-0,16; 0,28]	0,7709
Agalsidase beta	22	5 (22,7)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Skala „Beeinträchtigung des Schlafs durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Responseschwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Responderanalysen zur Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ zu Woche 104 aus BALANCE

Responderanalysen für Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 15 %						
Pegunigalsidase alfa	45	8 (17,8)	1,96 [0,45; 8,45]	2,16 [0,42; 11,17]	0,09 [-0,08; 0,25]	0,4779
Agalsidase beta	22	2 (9,1)				
Responderanalyse: Jegliche Verbesserung						
Pegunigalsidase alfa	45	15 (33,3)	1,05 [0,50; 2,19]	1,07 [0,36; 3,19]	0,02 [-0,22; 0,25]	1,0000
Agalsidase beta	22	7 (31,8)				
Responderanalyse: Jegliche Verschlechterung						
Pegunigalsidase alfa	45	9 (20,0)	1,47 [0,44; 4,88]	1,58 [0,38; 6,55]	0,06 [-0,12; 0,25]	0,7371
Agalsidase beta	22	3 (13,6)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit einer Verbesserung in der Skala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ auf Grundlage der 15%-Response-schwelle zeigt sich zu Woche 104 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch der Vergleich des Anteils der Patient*innen mit jeglicher Verbesserung bzw. jeglicher Verschlechterung des Scores für diese Symptomskala zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der verschiedenen Analysen zum BPI-SF-Score zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Entwicklung des Schmerzerlebens und der Beeinträchtigung durch den Schmerz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Schmerzen – Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme und Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung der Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme und Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel

Studie	Operationalisierung
BALANCE	<p>Die von den Patient*innen eingenommenen Schmerzmittel wurden bei jeder Visite erfasst und vom Prüfarzt unter Zuweisung der entsprechenden Wirkstoffklassifikation dokumentiert. Fehlende oder unvollständige Angaben zum Zeitpunkt bzw. Zeitraum einer Schmerzmitteleinnahme wurden gemäß den Vorgaben des SAP imputiert.</p> <p>Zur Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme während der gesamten Studiendauer, bezogen auf alle Patient*innen (ein Responder hat bei <i>allen</i> Visiten eine Anzahl von 0 Schmerzmitteln angegeben; ein Nicht-Responder hat an mind. einer Visite mind. ein Schmerzmittel angegeben) • Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme während der gesamten Studiendauer, bezogen auf Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme zu Baseline (Anteil der Responder bezogen auf Population der Patient*innen, die zu Baseline keine Schmerzmitteleinnahme berichtet hatten) • Mittlere Anzahl der verschiedenen eingenommenen Schmerzmittel pro Patient*in (über alle Patient*innen eines Behandlungsarms gemittelte Anzahl der verschiedenen Arzneimittel, die pro Patient*in im Verlauf der Studie eingenommen wurden) • Mittlere Anzahl der Visiten ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme pro Patient*in (über alle Patient*innen eines Behandlungsarms gemittelte Anzahl der Visiten, bei denen keine Schmerzmitteleinnahme berichtet wurde)

SAP: Statistischer Analyseplan; ITT: Intention-to-Treat

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Häufigkeit der Schmerzmittelaufnahme und Anzahl unterschiedlicher Schmerzmittel“ in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunktes adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-80: Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme während gesamter Studiendauer in BALANCE

Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme während Studie						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Population: Gesamtpopulation (ITT)						
Pegunigalsidase alfa	52	14 (26,9)	2,24 [0,71; 7,10]	2,70 [0,70; 10,45]	0,15 [-0,03; 0,32]	0,2396
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
Population: Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme zu Baseline (Basis: ITT)						
Pegunigalsidase alfa	23	14 (60,9)	1,62 [0,63; 4,21]	2,59 [0,49; 13,61]	0,23 [-0,16; 0,62]	0,4125
Agalsidase beta	8	3 (37,5)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Im Vergleich zu Agalsidase beta konnten bei Behandlung mit Pegunigalsidase alfa mehr als doppelt so viele Patient*innen während der gesamten Studiendauer, also von der Baseline-Visite bis zur letzten Visite in Woche 104, auf die Einnahme von Schmerzmitteln verzichten (26,9 % vs. 12,0 %; $p = 0,2396$) (siehe Tabelle 4-80). Die in Tabelle 4-80 präsentierte Analyse mit Bezug auf die gesamte ITT-Population berücksichtigt jedoch nicht eventuelle Unterschiede im Anteil der Patient*innen, die zu Baseline keine Schmerzmittel eingenommen hatten. Konkret berichteten zu Baseline 23 Patient*innen (44,2 %) im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa, aktuell keine Schmerzmittel einzunehmen, im Behandlungsarm mit Agalsidase beta waren zu Baseline 8 Patient*innen (32 %) schmerzmittelfrei. Aufgrund dieses leichten, jedoch statistisch nicht signifikanten Unterschieds ($p = 0,3334$) im Anteil der zu Baseline schmerzmittelfreien Patient*innen wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt.

Um also zu beurteilen, wie häufig ein zu Baseline berichteter Verzicht auf Schmerzmittel über die gesamte Studiendauer in den beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden konnte, ist in Tabelle 4-80 zusätzlich eine alternative Auswertung dargestellt. Für diese Analyse wurden ausschließlich die Patient*innen berücksichtigt, die bereits zu Baseline keine Schmerzmittel eingenommen haben. Auch bei dieser Betrachtung zeigt sich unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ein höherer Anteil an Patient*innen, die durchgängig während der Studie auf Schmerzmittel verzichten konnten, als unter Agalsidase-beta-Behandlung (60,9 % vs. 37,5 %; $p = 0,4125$).

Tabelle 4-81: Mittlere Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel pro Patient*in in BALANCE

Mittlere Anzahl an verschiedenen Schmerzmitteln pro Patient*in über den Verlauf der Studie					
Gesamtpopulation (ITT)					
Behandlung	N	MW (SE)	95%-KI	Differenz [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	52	1,94 (1,10)	1,59; 2,35	-0,54 [-1,44; 0,37]	0,1298
Agalsidase beta	25	2,48 (1,14)	1,91; 3,15		
<i>Post-hoc-Analyse: Schätzung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle mittels Poisson-Regression, Ermittlung des p-Wertes mittels Poisson-Regression</i>					

N: Anzahl der Patient*innen; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

Auch bei der Anzahl der verschiedenen eingenommenen Schmerzmittel zeigt sich im Mittel ein numerischer Vorteil für Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa, die durchschnittlich 1,94 verschiedene Arzneimittel zur Linderung ihrer Schmerzen benötigten (siehe Tabelle 4-81). Im Gegensatz dazu nahmen Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta im Mittel 2,48 verschiedene Schmerzmittel im Verlauf der Studie ein. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,1298$).

Tabelle 4-82: Mittlere Anzahl der Visiten pro Patient*in ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme in BALANCE

Mittlere Anzahl an Visiten ohne Schmerzmitteleinnahme						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	Mittelwert (SD)	Mittlere Rate ^{a)} (SE)	95%-KI	Verhältnis der mittleren Raten [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	52	20,58 (24,06)	21,44 (0,33)	20,80; 22,10	1,24 [1,17; 1,31]	< 0,0001
Agalsidase beta	25	17,32 (23,08)	17,24 (0,42)	16,44; 18,08		
<i>Post-hoc-Analyse: Schätzung der Mittelwerte und Konfidenzintervalle sowie Ermittlung des p-Wertes mittels Negativ-Binomial-Modell</i>						
a) Die mittleren Raten der Visiten ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme wurden mittels eines generalisierten linearen Modells mit Negativ-Binomial-Verteilung, der Behandlung als Faktor und einem Offset für die Anzahl der durchgeführten Visiten berechnet. Die mittleren Raten sind bezogen auf den maximal beobachteten Wert des Offsets, in der vorliegenden Analyse daher auf 52 Visiten (d. h. die mittlere Rate beträgt 21,44 bzw. 17,24 schmerzmittelfreie Visiten je 52 durchgeführte Visiten).						

ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl der Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

Als ein weiterer Parameter zur Einschätzung des Umfangs der notwendigen medikamentösen Schmerzbehandlung kann die Anzahl der Visiten verglichen werden, bei denen die Patient*innen keine Einnahme von Schmerzmitteln für den Zeitraum seit der letzten Visite berichtet hatten. Um die bei einigen Patienten abweichende Anzahl der insgesamt durchgeführten Visiten zu berücksichtigen, wurde eine patientenindividuelle Rate aus den Visiten ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme und den insgesamt durchgeführten Visiten berechnet. Die mittlere Rate für jeden Behandlungsarm ist auf die gemäß Studienprotokoll vorgesehenen 52 durchgeführten Visiten bezogen. Für diesen Parameter zeigt sich mit im Mittel 21,44 zu 17,24 Visiten ein statistisch signifikanter Vorteil für Pegunigalsidase alfa ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-82).

Die Abfrage der eingenommenen Schmerzmittel bei jeder Visite bezog sich jeweils auf den Zeitraum seit der vorherigen Visite. Die Visiten erfolgten auf Grundlage des zweiwöchentlichen Behandlungsschemas. Daher ist jede Visite, bei der keine Einnahme von Schmerzmitteln berichtet wurde, mit einem schmerzmittelfreien Zeitraum von zwei Wochen gleichzusetzen. Aus der Gesamtzahl der Visiten, bei denen keine Schmerzmitteleinnahme berichtet wurde, lässt sich so die Gesamtzeit errechnen, die ein Patient ohne medikamentöse Schmerzbehandlung erreichte. Im Vergleich der mittleren Anzahl der Visiten ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigt sich eine Differenz von ca. 4,2 Visiten zugunsten von Pegunigalsidase alfa. Aus dieser Differenz ergibt sich für Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ein um durchschnittlich 8 Wochen längerer Zeitraum ohne Schmerzmitteleinnahme.

Insgesamt konnte somit bei den Patient*innen unter Pegunigalsidase-alfa-Behandlung eine signifikant höhere Rate der Visiten ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme beobachtet werden. Zusätzlich zeigte sich ein Trend, dass mehr Patient*innen unter Pegunigalsidase-alfa-Behandlung während der Studie komplett ohne Schmerzmitteleinnahme auskamen und eine leicht geringere Anzahl verschiedener Schmerzmittel benötigten.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Auftreten von Fabry Clinical Events

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Auftretens von Fabry Clinical Events (FCE)

Studie	Operationalisierung
BALANCE	<p>Die dokumentierten unerwünschten Ereignisse sowie sonstige in der Datenbank hinterlegten klinischen Informationen wurden durch einen klinischen Monitor hinsichtlich ihrer Einstufung als sogenanntes Fabry Clinical Event (FCE) überprüft. Als Grundlage für die Entscheidung diente die Publikation von Hopkin et al. [32], in der charakteristische schwere klinisch relevante Ereignisse, die bei Patient*innen unter Behandlung mit einer Enzymersatztherapie auftreten, über die Auswertung einer Morbus-Fabry-Registerdatenbank identifiziert und einer von vier Kategorien zugeordnet wurden. Dieselben Kriterien wurden auch bei BALANCE zur Identifizierung eines FCE herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renale Ereignisse: Erstes Auftreten einer Initiierung oder chronischen Dialyse (> 40 Tage) oder Nierentransplantation; • Kardiale Ereignisse: Tod aufgrund eines kardialen Ereignisses, Myokardinfarkt, erstmalige kongestive Herzinsuffizienz; Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Beweis einer progressiven Herzerkrankung, die einen Herzschrittmacher notwendig macht, Implantation eines Herzschrittmachers, Bypass-Operation, Herzkranzgefäßdilataion, Implantation eines Defibrillators; • Zerebrovaskuläre Ereignisse: hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) • Todesfälle ohne kardiale Ursache. <p>Zur Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patient*innen mit mindestens einem FCE seit Verabreichen der ersten Infusion • Time-to-Event-Analyse für das erstmalige Auftreten eines FCE pro Patient*in seit Verabreichen der ersten Infusion; Patient*innen ohne FCE wurden zum Zeitpunkt der letzten Infusion zensiert.

FCE: Fabry Clinical Event; TIA: transitorische ischämische Attacke; ITT: Intention-to-Treat

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

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten von Fabry Clinical Events (FCE) in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunktes adäquat umgesetzt. Die Einordnung der aufgetretenen Ereignisse als FCE wurde auf Basis objektiver Kriterien von einem verblindeten klinischen Monitor vorgenommen. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-85: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem FCE im Studienverlauf in BALANCE

Fabry Clinical Events						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	Ereignisse (%)	Zensiert (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	52	9 (17,3)	43 (82,7)	- ^{a)}	2,33 [0,50; 10,81]	0,2639
Agalsidase beta	25	2 (8,0)	23 (92,0)	- ^{a)}		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des Medians mittels Kaplan-Meier-Schätzer, Berechnung der Hazard-Ratios mittels Cox-Regression, Berechnung des p-Wertes mittels Log-Rank-Test</i>						
a) Da in keinem der Behandlungsarme bei $\geq 50\%$ der Patient*innen ein Ereignis auftrat, konnte kein Median berechnet werden.						

ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen, KI: Konfidenzintervall

In beiden Behandlungsarmen trat bei einem Großteil der Patient*innen kein FCE auf. Der Anteil der Patient*innen, bei denen ein oder mehrere FCE auftraten, war in dem Studienarm mit Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa tendenziell größer als bei den mit Agalsidase beta behandelten Patient*innen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,2639$) (siehe Tabelle 4-85), wie auch die sich stets überlappenden Konfidenzintervalle für beide Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen (siehe Abbildung 4-21).

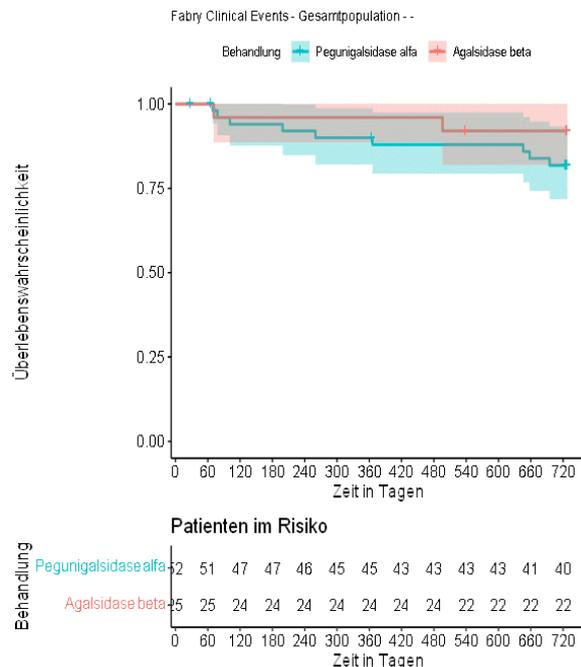


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Time-to-Event-Analyse für Zeit bis zum Auftreten eines FCE

In Bezug auf das Auftreten von FCE zeigte sich kein relevanter oder statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
BALANCE	<p>Die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L-Fragebogens ist ein standardisiertes und validiertes Instrument, mit dem Patient*innen selbst ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala von 20 cm mit einem Wertebereich von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) bewerten.</p> <p>Der EQ-5D-5L-Fragebogen inklusive der VAS wurde beim Screening sowie bei den Visiten zu Woche 0 (Baseline), 26, 52, 78 und 104 von den Patient*innen ausgefüllt.</p> <p>Für die Durchführung und die Darstellung der Responderanalyse (post hoc) wurden sowohl die für die EQ-5D-5L VAS validierten Responseschwellen von 7 und 10 Punkten als auch die gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 allgemeingültige Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als Minimum Important Difference (MID) angesetzt.</p> <p>Zur Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EQ-5D-5L-VAS-Scores in Woche 104 im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores („Responder“) in Woche 104 (MID von 7 Punkten) • Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores („Responder“) in Woche 104 (MID von 10 Punkten) • Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores („Responder“) in Woche 104 (MID von 15 %, d. h. 15 Punkten)

EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MID: Minimum Important Difference; ITT: Intention-to-Treat

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunktes adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Die Rücklaufquoten lagen in beiden Studienarmen auf einem vergleichbaren Niveau, d. h. nicht mehr als 15 Prozentpunkte auseinander, und durchgängig über 80 % (siehe Tabelle 4-88). Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten für die EQ-5D-5L-VAS in BALANCE

Visite	Pegunigalsidase alfa n (%)	Agalsidase beta n (%)
Baseline	52 (100 %)	25 (100 %)
Woche 26	46 (88,5 %)	25 (100 %)
Woche 52	45 (86,5 %)	23 (92,0 %)
Woche 78	42 (80,8 %)	23 (92,0 %)
Woche 104	46 (88,5 %)	22 (88,0 %)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline

Tabelle 4-89: Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE

Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	52	74,58 (22,40)	-	-	-
	Agalsidase beta	25	75,92 (14,56)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	46	75,85 (16,63)	1,69 (1,74) [-1,73; 5,12]	0,41 (3,04) [-5,58; 6,40]	0,8929
	Agalsidase beta	22	77,95 (17,79)	1,28 (2,49) [-3,63; 6,19]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline</i>						

EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Zum Studienende in Woche 104 zeigen die Patient*innen in beiden Behandlungsarmen minimale Verbesserungen der VAS-Scores im Vergleich zur Baseline, die sich statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 4-90: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des EQ-5D-5L-VAS-Scores in BALANCE

Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des EQ-5D-5L-VAS-Scores										
Gesamtpopulation										
Behandlung	Agalsidase beta					Pegunigalsidase alfa				
Visite [Woche]	BL	26	52	78	104	BL	26	52	78	104
MW (SD)	75,92 (14,56)	80,20 (12,01)	80,22 (16,27)	79,96 (16,44)	77,95 (17,79)	74,58 (22,40)	75,41 (17,46)	74,76 (17,62)	75,14 (19,68)	75,85 (16,63)

EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens; BL: Baseline; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

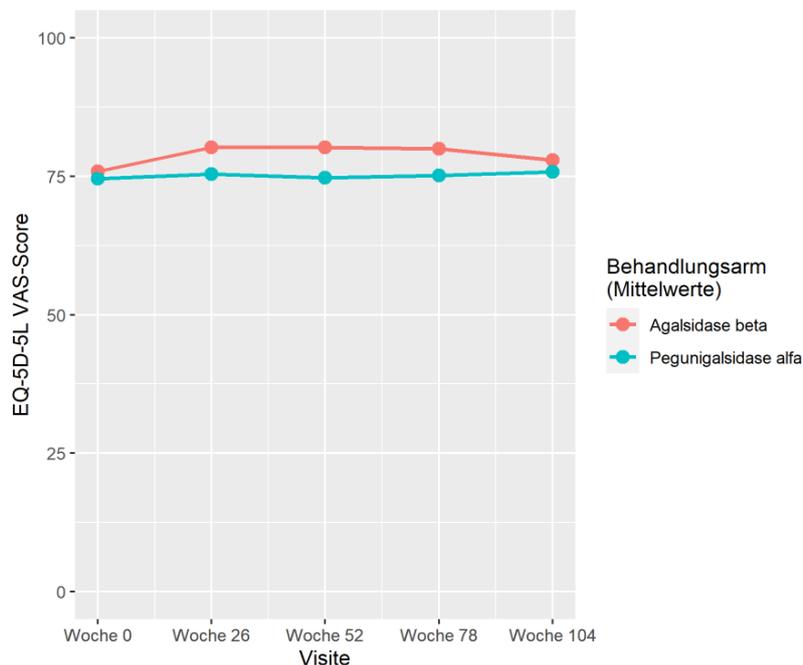


Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des EQ-5D-5L-VAS-Scores

In der grafischen Darstellung sowie der tabellarischen Präsentation der Entwicklung des EQ-5D-5L-VAS-Scores im Studienverlauf zeigt sich zwischenzeitlich ein leicht erhöhter VAS-Score bei den Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta, der jedoch zum Studienende wieder zurückgeht und dann annähernd gleichauf liegt mit dem VAS-Score im Behandlungsarm unter Pegunigalsidase alfa (siehe Abbildung 4-22 und Tabelle 4-90).

4.3.1.3.1.6.2 Responderanalysen für den EQ-5D-5L-VAS-Score

Tabelle 4-91: Anteil der Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline in Woche 104 (MID = 7, 10 oder 15 Punkte) in BALANCE

Responderanalysen für Veränderung gegenüber Baseline im EQ-5D-5L-VAS-Score zu Woche 104						
Gesamtpopulation (ITT)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Responderanalyse: MID = 7 Punkte						
Pegunigalsidase alfa	46	14 (30,4)	0,84 [0,41; 1,69]	0,77 [0,26; 2,24]	-0,06 [-0,30; 0,18]	0,7823
Agalsidase beta	22	8 (36,4)				
Responderanalyse: MID = 10 Punkte						
Pegunigalsidase alfa	46	14 (30,4)	1,12 [0,50; 2,51]	1,17 [0,38; 3,61]	0,03 [-0,20; 0,26]	1,0000
Agalsidase beta	22	6 (27,3)				
Responderanalyse: MID = 15 Punkte						
Pegunigalsidase alfa	46	7 (15,2)	0,84 [0,27; 2,56]	0,81 [0,21; 3,11]	-0,03 [-0,22; 0,16]	0,7379
Agalsidase beta	22	4 (18,2)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Zu Woche 104 zeigt sich zwischen den beiden Behandlungsarmen für beide validierten Responseschwellen (MID = 7 bzw. 10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patient*innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores. Der Anteil der Responder zu Woche 104 ist unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa bei der Anwendung beider validierter MID für die EQ-5D-5L VAS (7 bzw. 10 Punkte) identisch. Bei den Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta fällt der Anteil der Responder bei Verwendung der 10-Punkte-Responseschwelle hingegen geringer aus als beim Anlegen einer Responseschwelle von 7 Punkten. Auch die Responderanalyse auf Basis einer MID von 15 Punkten zeigt zu Woche 104 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der verschiedenen Analysen zum EQ-5D-5L-VAS-Score zeigen sich zwischen den beiden Behandlungsarmen keine relevanten Unterschiede in der Entwicklung des patientenberichteten Gesundheitszustandes.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR

Studie	Operationalisierung
BALANCE	<p>Die Funktionsfähigkeit der Nieren wurde mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach der CKD-EPI-Formel bestimmt. Diese Formel verrechnet die gemessene Serumkreatinin-Konzentration mit verschiedenen Korrekturfaktoren für Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft, um eine auf die Körperoberfläche normierte eGFR zu ermitteln. Auf Grundlage der wiederholten Messung der eGFR wird dann die annualisierte, also innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten beobachtete, Veränderung der eGFR bestimmt, der sogenannte eGFR-Slope.</p> <p>Die Serumkreatinin-Konzentration zur Berechnung des eGFR-Slope wurde zum Screening sowie zu Visite 1 und allen nachfolgenden ungeraden Visiten (3, 5, 7 usw.) bis zum Studienende ermittelt.</p> <p>Zur Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR-Slope zu Woche 104

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

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

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

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunktes adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Es handelt sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-94: eGFR-Slope zu Woche 104 in BALANCE

eGFR-Slope [ml/min/1,73 m ² /Jahr] zu Woche 104			
Gesamtpopulation (ITT)			
Behandlung	N	Median [95%-KI]	Differenz [95%-KI]
Pegunigalsidase alfa	51	-2,51 [-3,79; -1,24]	-0,36 [-2,44; 1,73]
Agalsidase beta	25	-2,16 [-3,81; -0,51]	

Präspezifizierte Analyse: 2-Stufige Analyse – 1. Schätzung der individuellen annualisierten eGFR-Slopes mittels linearer Regression; 2. Vergleich der mittleren eGFR-Slopes der beiden Behandlungsarme mittels Quantil-Regression zur Schätzung der medianen Verläufe mit den individuellen Verläufen als abhängige Variable und dem Behandlungsarm sowie dem Intercept als Kovariaten

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ITT: Intention-to-treat

Quelle: CSR Tabelle 11.10 bzw. 14.2.1.4.1

Zum Studienende liegt der annualisierte mediane Verlust der eGFR in beiden Behandlungsarmen auf einem vergleichbaren Niveau (-2,51 bzw. -2,16 ml/min/1,73 m²/Jahr für Pegunigal-

sidase alfa respektive Agalsidase beta). Gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline zeigt sich in beiden Behandlungsarmen eine deutliche Verlangsamung des Fortschreitens der Niereninsuffizienz, also eine Stabilisierung der Nierenfunktion (eGFR-Slope zur Baseline: -8,03 bzw. -8,25 ml/min/1,73 m²/Jahr für Pegunigalsidase alfa respektive Agalsidase beta; vgl. Tabelle 4-15). Die Differenz zwischen den beiden eGFR-Slopes ist statistisch nicht signifikant, da das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz die Null umschließt (Differenz: -0,36; 95%-Konfidenzintervall: -2,44; 1,73). Die vorab definierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -3 ml/min/1,73 m²/Jahr wird vom 95%-Konfidenzintervall der Differenz nicht überschritten. Damit bestätigt die Analyse die Nicht-Unterlegenheit von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta in Bezug auf die Wirksamkeit zur Stabilisierung der Nierenfunktion. Eine separate Analyse auf Überlegenheit von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta für diesen Parameter wurde nicht durchgeführt, da basierend auf dem 95%-Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen abgeleitet werden kann, dass zwischen beiden Wirkstoffen kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

In Bezug auf die Veränderung der Nierenfunktion zeigte sich kein relevanter oder statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung der Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi

Studie	Operationalisierung
BALANCE	<p>Die Entstehung bzw. Entwicklung einer kardialen Hypertrophie wurde durch Messung der linksventrikulären Masse mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) überwacht (Linksventrikulärer Massenindex; LVMi). Auf den MRT-Aufnahmen wurden die Konturen des gesamten Herzens sowie des linksventrikulären Bereichs semi-automatisch detektiert, anschließend manuell geprüft und, sofern nötig, angepasst. Die anhand dieser Bildinformationen berechnete linksventrikuläre Masse wurde mit der Körperoberfläche der untersuchten Person in Bezug gesetzt, um den normierten LVMi zu bestimmen. Die Grenzwerte für das Vorliegen einer Hypertrophie unterscheiden sich zwischen Männern und Frauen und liegen bei 91 respektive 77 g/m². Aufgrund der unterschiedlichen Bedeutung der Entwicklung des LVMi für Patient*innen mit bereits bestehender Hypertrophie im Vergleich zu Patient*innen ohne Hypertrophie erfolgt die Auswertung sowohl für die Gesamtpopulation als auch getrennt für Patient*innen mit bzw. ohne Hypertrophie zu Baseline.</p> <p>Die kardialen MRT-Untersuchungen zur Bestimmung des LVMi wurden zu Visite 1 sowie zu den Visiten in Woche 52 und 104 (Studienende) durchgeführt.</p> <p>Zur Auswertung wurde die ITT-Population herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LVMi in Woche 104 gegenüber Baseline (Gesamtpopulation) • Veränderung des LVMi in Woche 104 gegenüber Baseline (Patient*innen mit Hypertrophie zu Baseline) • Veränderung des LVMi in Woche 104 gegenüber Baseline (Patient*innen ohne Hypertrophie zu Baseline)

MRT: Magnetresonanztomographie; LVMi: Linksventrikulärer Massenindex

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

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

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse des Endpunktes adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Es handelt sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-97: Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 in BALANCE

Veränderung des LVMi gegenüber Baseline [g/m ²]						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	43	73,16 (31,50)	-	-	-
	Agalsidase beta	23	82,82 (29,19)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	28	76,39 (31,91)	-1,47 (2,77) [-6,98; 4,04]	-1,40 (4,39) [-10,11; 7,32]	0,7513
	Agalsidase beta	19	80,86 (37,88)	-0,07 (3,40) [-6,82; 6,68]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren

LVMi: Linksventrikulärer Massenindex; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Zum Studienende in Woche 104 ist für Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta nahezu kein Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert festzustellen, während Patient*innen mit einer Pegunigalsidase-alfa-Therapie eine geringfügige Verringerung des LVMi und somit eine Verbesserung der kardialen Hypertrophie zeigen (-0,07 g/m² vs. -1,47 g/m²). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zum Studienende ist statistisch nicht signifikant. Grundsätzlich weisen die Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa zu Baseline einen niedrigeren LVMi auf als die Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta, wobei die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen keine statistische Signifikanz erreicht, wie die sich stark überlappenden Konfidenzintervalle der beiden Mittelwerte zeigen (82,82 g/m² [95%-KI: 70,89; 94,75] vs. 73,16 g/m² [95%-KI: 63,75; 82,58]; siehe auch Abbildung 4-23).

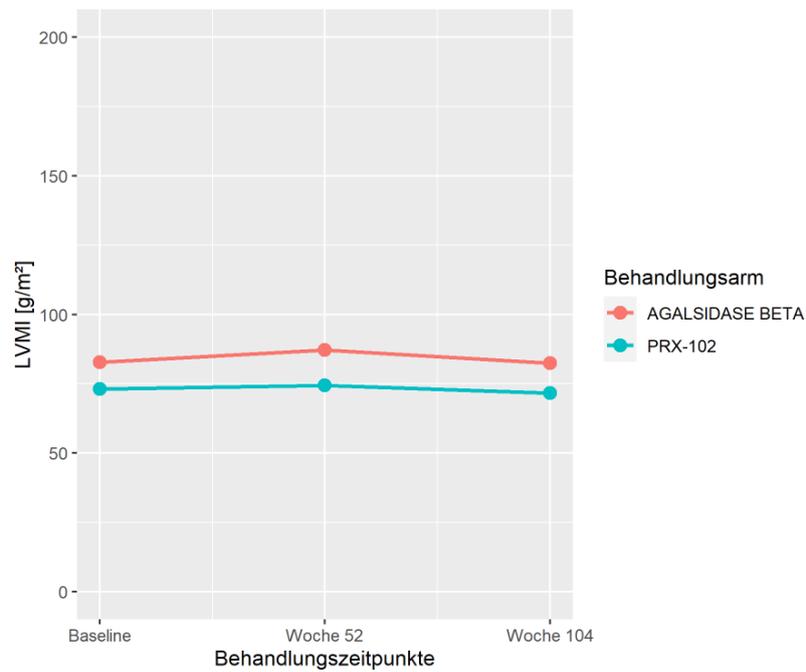


Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf der Entwicklung der Mittelwerte des LVMi in der Gesamtpopulation

Patient*innen mit einer Hypertrophie zu Baseline

Tabelle 4-98: Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 für Patient*innen mit einer Hypertrophie zu Baseline in BALANCE

Veränderung des LVMi gegenüber Baseline bei Patienten mit Hypertrophie zu Baseline [g/m ²]						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	11	115,05 (29,40)	-	-	-
	Agalsidase beta	9	108,09 (24,62)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	9	113,34 (21,13)	-7,87 (7,08) [-22,37; 6,64]	-9,11 (10,65) [-30,93; 12,71]	0,3996
	Agalsidase beta	7	113,27 (42,48)	1,25 (7,94) [-15,01; 17,50]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren

LVMi: Linksventrikulärer Massenindex; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für die Veränderung des LVMi gegenüber Baseline zeigt sich bei Patient*innen mit zu Baseline bereits bestehender Hypertrophie zu Woche 104 ein leichter, jedoch statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta. Während Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa eine leichte Verringerung des LVMi zeigen, liegt der LVMi der Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie im Mittel leicht über dem Ausgangswert (-7,87 g/m² vs. +1,25 g/m²; p = 0,3996). Bedingt durch diesen Unterschied in der Veränderung des LVMi haben die Patient*innen mit bereits zu Baseline bestehender Hypertrophie in beiden Behandlungsarmen am Ende der Studie nahezu identische Werte für diesen Parameter, obwohl bei den Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta zu Baseline ein leicht, aber nicht statistisch signifikant niedrigerer LVMi gemessen wurde (108,09 g/m² [95%-KI: 92,01; 124,18] vs. 115,05 g/m² [95%-KI: 97,68; 132,43]; siehe auch Abbildung 4-24).

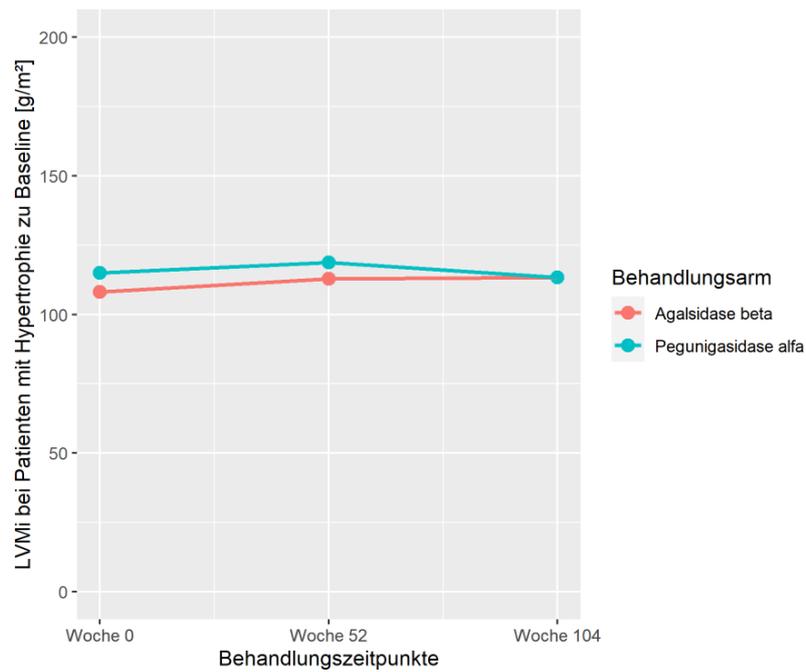


Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf der Entwicklung der Mittelwerte des LVMi bei Patient*innen mit Hypertrophie zu Baseline

Patient*innen ohne Hypertrophie zu Baseline

Tabelle 4-99: Veränderung des LVMi gegenüber Baseline in Woche 104 für Patient*innen ohne eine Hypertrophie zu Baseline in BALANCE

Veränderung des LVMi gegenüber Baseline bei Patienten ohne Hypertrophie zu Baseline [g/m ²]						
Gesamtpopulation (ITT)						
Visite	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	Pegunigalsidase alfa	27	59,37 (15,38)	-	-	-
	Agalsidase beta	13	64,30 (17,13)			
Woche 104	Pegunigalsidase alfa	19	58,88 (17,96)	0,81 (2,58) [-4,35; 5,97]	1,56 (4,17) [-6,79; 9,91]	0,7096
	Agalsidase beta	12	61,96 (17,48)	-0,75 (3,27) [-7,29; 5,79]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren</i>						

LVMi: Linksventrikulärer Massenindex; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Bei den Patient*innen, bei denen zu Baseline keine Hypertrophie vorlag, zeigt sich für die Veränderung des LVMi gegenüber Baseline bis Woche 104 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe auch Abbildung 4-25).

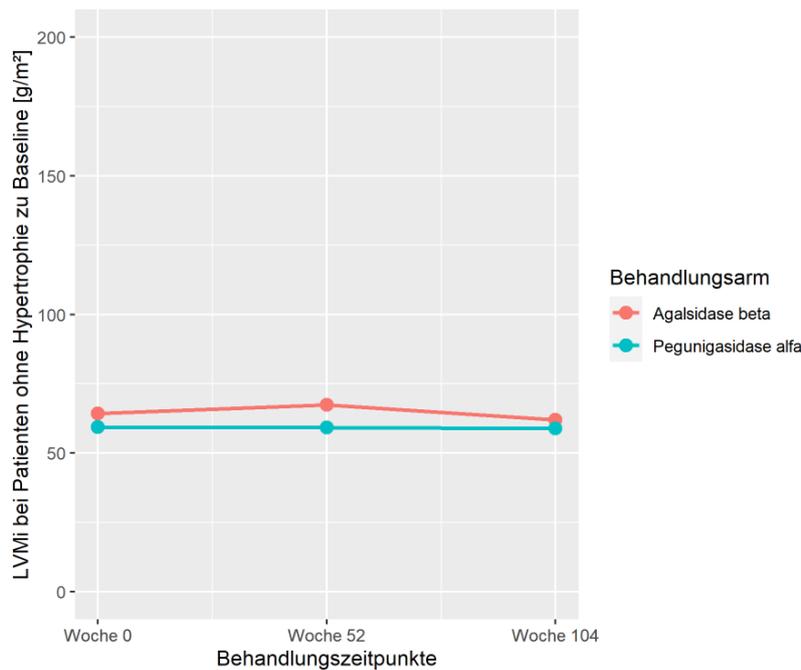


Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf der Entwicklung der Mittelwerte des LVMi bei Patient*innen ohne Hypertrophie zu Baseline

In der Gesamtschau zeigt sich für die Entwicklung des LVMi bei Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa oder Agalsidase beta kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies gilt auch unabhängig davon, ob bei den Patient*innen zu Studienbeginn bereits eine Hypertrophie bestand oder noch keine Hypertrophie vorlag.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Sicherheit: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung der Sicherheit

Studie	Operationalisierung								
BALANCE	<p>Die Sicherheit der Behandlung wurde in Form von unerwünschten Ereignissen (UE) operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation und unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation bis zum Ende der Studie auftraten. Die Prüfarzte dokumentierten alle UE in der Case Report Form (CRF). Die Erfassung der UE folgte den internationalen Standards zur Kodierung unerwünschter Ereignisse nach MedDRA Version 19.0.</p> <p>Ein UE wurde definiert als jegliches unerwartete Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei Patient*innen einer klinischen Studie, die die Studienmedikation erhalten haben. Das UE musste nicht zwingend mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Eingeschlossen waren jegliche unerwünschte Anzeichen (einschließlich ungewöhnlicher Laborwerte), Symptome oder Krankheiten, die temporär mit der Behandlung in Verbindung stehen könnten, unabhängig davon, ob ein tatsächlicher Zusammenhang bestand.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde dokumentiert, wenn es eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es resultierte im Tod, - es war lebensbedrohlich, - es verursachte eine Hospitalisierung oder verlängerte diese, - es führte zu einer bleibenden oder signifikanten körperlichen oder psychischen Behinderung oder Invalidität, - es handelte sich um eine vererbare Anomalie oder einen Geburtsfehler oder - es war ein medizinisch signifikantes unerwünschtes Ereignis. <p>Als schweres UE wurden alle UE mit Schweregrad 3, 4 und 5 gemäß CTCAE ausgewertet.</p> <p>UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse sind definiert als UE, SUE und schwere UE jeweils abzüglich der als Fabry Clinical Events kategorisierten Ereignisse sowie der als UESI definierten infusionsbedingten Reaktionen (IRR) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.5)</p> <p>Die folgenden UE von speziellem Interesse (UESI) wurden im SAP definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infusionsbedingte Reaktionen; dazu zählten alle Ereignisse, die während der Infusion sowie innerhalb von 2 bzw. 24 Stunden nach Infusionsende auftraten, jedoch nicht die folgenden Reaktionen am Injektionsort: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">MedDRA SOC</th> <th style="width: 50%;">MedDRA Preferred Term</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> <td>Beschwerden an der Infusionsstelle; Beschwerden an der Injektionsstelle; Schmerzen an der Infusionsstelle; Schmerzen an der Injektionsstelle; Infusionsstelle Hämatom; Injektionsstelle Hämatom; Extravasation an der Infusionsstelle; Extravasation an der Injektionsstelle;</td> </tr> <tr> <td>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</td> <td>Kontusion; Reaktion an der Untersuchungsstelle; Schmerzen während eines Eingriffes</td> </tr> <tr> <td>Gefäßerkrankungen</td> <td>Venenruptur; schlechter venöser Zugang</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-Drug-Antikörper 	MedDRA SOC	MedDRA Preferred Term	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden an der Infusionsstelle; Beschwerden an der Injektionsstelle; Schmerzen an der Infusionsstelle; Schmerzen an der Injektionsstelle; Infusionsstelle Hämatom; Injektionsstelle Hämatom; Extravasation an der Infusionsstelle; Extravasation an der Injektionsstelle;	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion; Reaktion an der Untersuchungsstelle; Schmerzen während eines Eingriffes	Gefäßerkrankungen	Venenruptur; schlechter venöser Zugang
MedDRA SOC	MedDRA Preferred Term								
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden an der Infusionsstelle; Beschwerden an der Injektionsstelle; Schmerzen an der Infusionsstelle; Schmerzen an der Injektionsstelle; Infusionsstelle Hämatom; Injektionsstelle Hämatom; Extravasation an der Infusionsstelle; Extravasation an der Injektionsstelle;								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion; Reaktion an der Untersuchungsstelle; Schmerzen während eines Eingriffes								
Gefäßerkrankungen	Venenruptur; schlechter venöser Zugang								

Darstellung im Dossier:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere UE
- Unerwünschte Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalysen zu den Gesamtraten für UE, SUE, schwere UE)
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- UE nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugter Begriffe (Preferred Terms, PT) gemäß MedDRA
- SUE nach SOC und PT
- Schwere UE nach SOC und PT
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

UE nach SOC und PT wurden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossievorlage definierten Schwellen überschritten (siehe Kapitel 4.3.1.3.1).

Für die Auswertung dieses Endpunktes wurde die Safety-Population herangezogen.

UE: unerwünschtes Ereignis; CRF: Case Report Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegendes UE; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRR: infusionsbedingte Reaktion; UESI: UE von speziellem Interesse; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term

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

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in BALANCE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BALANCE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die Patient*innen als auch das gesamte Studienpersonal waren bzgl. der zugeteilten Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der Safety-Population. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten UE, SUE, schwere UE, Therapieabbruch, Todesfälle)

Tabelle 4-102: Gesamtraten UE, SUE, schwere UE, Therapieabbruch aufgrund von UE und Todesfälle in BALANCE

Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Patient*innen mit mindestens einem UE						
Pegunigalsidase alfa	52	47 (90,4)	0,94 [0,84; 1,06]	0,39 [0,04; 3,54]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,6574
Agalsidase beta	25	24 (96,0)				
Patient*innen mit mindestens einem SUE						
Pegunigalsidase alfa	52	8 (15,4)	0,64 [0,25; 1,65]	0,58 [0,18; 1,89]	-0,09 [-0,28; 0,11]	0,3637
Agalsidase beta	25	6 (24,0)				
Patient*innen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE ≥ 3)						
Pegunigalsidase alfa	52	15 (28,9)	1,03 [0,48; 2,20]	1,04 [0,36; 3,01]	0,01 [-0,21; 0,22]	1,0000
Agalsidase beta	25	7 (28,0)				
Patient*innen mit Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE						
Pegunigalsidase alfa	52	2 (3,8)	2,45 [0,12; 49,26]	2,52 [0,12; 54,58]	0,04 [-0,01; 0,09]	1,0000
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
Todesfälle						
Pegunigalsidase alfa	52	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Agalsidase beta	25	0				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d.: nicht durchgeführt

Die Auswertung der UE als Gesamtrate zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei der Anteil an betroffenen Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa etwas niedriger ist als bei Agalsidase beta (siehe Tabelle 4-102).

Die Auswertung der SUE als Gesamtrate zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei der Anteil an betroffenen Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa niedriger ist als bei Agalsidase beta (siehe Tabelle 4-102).

Die Auswertung der schweren UE als Gesamtrate zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-102).

Die Auswertung der Abbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE als Gesamtrate zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-102). Genauere Informationen zu den UE, die einen Abbruch der Studienmedikation zur Folge hatten, sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6 aufgeführt.

Im Rahmen der Studie BALANCE kam es in keinem der beiden Behandlungsarme zu einem Todesfall.

4.3.1.3.1.9.2 UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Sensitivitätsanalysen für die Gesamtrate der UE, SUE und schweren UE)

Tabelle 4-103: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE, SUE oder schwerem UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse in BALANCE – Sensitivitätsanalyse

Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Patient*innen mit mindestens einem UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse – Sensitivitätsanalyse						
Pegunigalsidase alfa	52	45 (86,5)	0,90 [0,79; 1,03]	0,27 [0,03; 2,31]	-0,09 [-0,22; 0,03]	0,2629
Agalsidase beta	25	24 (96,0)				
Patient*innen mit mindestens einem SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse – Sensitivitätsanalyse						
Pegunigalsidase alfa	52	7 (13,5)	0,67 [0,24; 1,91]	0,62 [0,18; 2,20]	-0,07 [-0,25; 0,12]	0,5107
Agalsidase beta	25	5 (20,0)				
Patient*innen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE ≥ 3) ohne krankheitsbezogene Ereignisse – Sensitivitätsanalyse						
Pegunigalsidase alfa	52	14 (26,9)	0,96 [0,44; 2,08]	0,95 [0,33; 2,75]	-0,01 [-0,22; 0,20]	1,0000
Agalsidase beta	25	7 (28,0)				
Patient*innen mit Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE – Sensitivitätsanalyse						
Pegunigalsidase alfa	52	0 (0,0)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d.: nicht durchgeführt

Auch bei Auswertung der Gesamtraten für UE, SUE sowie schwere UE in der Sensitivitätsanalyse, d. h. ohne Berücksichtigung der in den Endpunkten Fabry Clinical Events und UESI (IRR) bereits erfassten UE (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.5 bzw. 4.3.1.3.1.9.7.1), zeigen sich keine statistisch signifikanten oder relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Studienabbrüche aufgrund eines UE kamen in der Sensitivitätsanalyse in keinem der beiden Behandlungsarme vor.

4.3.1.3.1.9.3 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

UE nach SOC und PT werden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossier-vorlage definierten Schwellen (siehe Kapitel 4.3.1.3.1) überschreiten. Die anderen beobachteten UE nach SOC und PT liegen unterhalb dieser Schwellenwerte.

Tabelle 4-104: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in BALANCE – Systemorganklassen (SOC)

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Pegunigalsidase alfa	52	29 (55,8)	1,00 [0,65; 1,52]	0,99 [0,38; 2,59]	0,00 [-0,24; 0,23]	1,0000
Agalsidase beta	25	14 (56,0)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Pegunigalsidase alfa	52	15 (28,9)	0,60 [0,33; 1,08]	0,44 [0,16; 1,18]	-0,19 [-0,42; 0,04]	0,1280
Agalsidase beta	25	12 (48,0)				
SOC: Untersuchungen						
Pegunigalsidase alfa	52	16 (30,8)	0,96 [0,48; 1,94]	0,94 [0,34; 2,64]	-0,01 [-0,23; 0,21]	1,0000
Agalsidase beta	25	8 (32,0)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Pegunigalsidase alfa	52	24 (46,1)	0,68 [0,46; 1,01]	0,40 [0,15; 1,10]	-0,22 [-0,45; 0,01]	0,0905
Agalsidase beta	25	17 (68,0)				
SOC: Herzerkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	16 (30,8)	0,77 [0,41; 1,44]	0,67 [0,25; 1,80]	-0,09 [-0,32; 0,14]	0,4498
Agalsidase beta	25	10 (40,0)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	28 (53,9)	1,22 [0,74; 2,04]	1,48 [0,57; 3,88]	0,10 [-0,14; 0,34]	0,4716
Agalsidase beta	25	11 (44,0)				

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Pegunigalsidase alfa	52	17 (32,7)	0,91 [0,47; 1,74]	0,86 [0,32; 2,35]	-0,03 [-0,26; 0,19]	0,8011
Agalsidase beta	25	9 (36,0)				
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Pegunigalsidase alfa	52	10 (19,2)	1,20 [0,42; 3,46]	1,25 [0,35; 4,46]	0,03 [-0,15; 0,21]	1,0000
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	38 (73,1)	1,14 [0,82; 1,60]	1,53 [0,55; 4,24]	0,09 [-0,13; 0,31]	0,4362
Agalsidase beta	25	16 (64,0)				
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Pegunigalsidase alfa	52	12 (23,1)	2,88 [0,70; 11,92]	3,45 [0,71; 16,79]	0,15 [-0,01; 0,31]	0,1284
Agalsidase beta	25	2 (8,0)				
SOC: Gefäßerkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	7 (13,5)	1,12 [0,32; 3,98]	1,14 [0,27; 4,84]	0,01 [-0,14; 0,17]	1,0000
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Pegunigalsidase alfa	52	22 (42,3)	0,76 [0,47; 1,21]	0,58 [0,22; 1,51]	-0,14 [-0,37; 0,10]	0,3313
Agalsidase beta	25	14 (56,0)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Pegunigalsidase alfa	52	19 (36,5)	0,70 [0,42; 1,18]	0,53 [0,20; 1,40]	-0,15 [-0,39; 0,08]	0,2244
Agalsidase beta	25	13 (52,0)				
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	0,48 [0,17; 1,34]	0,41 [0,12; 1,44]	-0,12 [-0,31; 0,06]	0,1881
Agalsidase beta	25	6 (24,0)				

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Immunsystems						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	1,44 [0,31; 6,64]	1,50 [0,28; 8,02]	0,04 [-0,10; 0,17]	1,0000
Agalsidase beta	25	2 (8,0)				
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Pegunigalsidase alfa	52	4 (7,7)	0,32 [0,10; 1,03]	0,26 [0,07; 1,04]	-0,16 [-0,35; 0,02]	0,0692
Agalsidase beta	25	6 (24,0)				
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Pegunigalsidase alfa	52	4 (7,7)	0,64 [0,16; 2,65]	0,61 [0,13; 2,97]	-0,04 [-0,19; 0,10]	0,6758
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Pegunigalsidase alfa	52	3 (5,8)	0,48 [0,10; 2,21]	0,45 [0,08; 2,40]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,3834
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Augenerkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	4 (7,7)	0,48 [0,13; 1,77]	0,44 [0,10; 1,92]	-0,08 [-0,24; 0,08]	0,4257
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

UE: unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; SOC: System Organ Class

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dennoch liegt bei insgesamt sechs SOC der Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in dem Behandlungsarm mit Pegunigalsidase-alfa-Therapie deutlich unter dem Anteil der Patient*innen bei Behandlung mit Agalsidase beta: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; Psychiatrische Erkrankungen; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Bei den beiden SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“

ist dagegen der Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in dem Studienarm mit Agalsidase-beta-Behandlung niedriger als in dem Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa.

Tabelle 4-105: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem UE in BALANCE – Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms, PT)

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
PT: Kopfschmerzen						
Pegunigalsidase alfa	52	11 (21,1)	1,06 [0,41; 2,72]	1,07 [0,33; 3,51]	0,01 [-0,18; 0,20]	1,0000
Agalsidase beta	25	5 (20,0)				
PT: Parästhesie						
Pegunigalsidase alfa	52	2 (3,8)	0,24 [0,05; 1,23]	0,21 [0,04; 1,24]	-0,12 [-0,27; 0,03]	0,0831
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				
PT: Schwindelgefühl						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	1,44 [0,31; 6,64]	1,50 [0,28; 8,02]	0,04 [-0,10; 0,17]	1,0000
Agalsidase beta	25	2 (8,0)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
PT: Sturz						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,46]	0,14 [0,01; 1,46]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,0977
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Untersuchungen						
PT: Kreatinin im Blut erhöht						
Pegunigalsidase alfa	52	2 (3,8)	0,24 [0,05; 1,23]	0,21 [0,04; 1,24]	-0,12 [-0,27; 0,03]	0,0831
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
PT: Abdominale Beschwerden						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,46]	0,14 [0,01; 1,46]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,0977
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Abdominalschmerz						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	6,38 [0,37; 108,92]	7,13 [0,39; 131,75]	0,12 [0,03; 0,20]	0,1690
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
PT: Diarrhoe						
Pegunigalsidase alfa	52	10 (19,2)	0,80 [0,33; 1,96]	0,75 [0,24; 2,38]	-0,05 [-0,25; 0,15]	0,7652
Agalsidase beta	25	6 (24,0)				
PT: Erbrechen						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	0,96 [0,26; 3,53]	0,96 [0,22; 4,19]	0,00 [-0,16; 0,15]	1,0000
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Schmerzen Oberbauch						
Pegunigalsidase alfa	52	2 (3,8)	0,24 [0,05; 1,23]	0,21 [0,04; 1,24]	-0,12 [-0,27; 0,03]	0,0831
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				
PT: Übelkeit						
Pegunigalsidase alfa	52	9 (17,3)	1,44 [0,43; 4,87]	1,53 [0,38; 6,25]	0,05 [-0,11; 0,22]	0,7410
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
PT: Muskelspasmen						
Pegunigalsidase alfa	52	5 (9,6)	0,80 [0,21; 3,09]	0,78 [0,17; 3,56]	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,7097
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
PT: Rückenschmerzen						
Pegunigalsidase alfa	52	8 (15,4)	0,77 [0,28; 2,11]	0,73 [0,21; 2,50]	-0,05 [-0,23; 0,14]	0,7467
Agalsidase beta	25	5 (20,0)				
PT: Schmerz in einer Extremität						
Pegunigalsidase alfa	52	8 (15,4)	0,96 [0,32; 2,89]	0,95 [0,26; 3,53]	-0,01 [-0,18; 0,17]	1,0000
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
PT: Pruritus						
Pegunigalsidase alfa	52	0 (0,0)	0,07 [0,00; 1,31]	0,06 [0,00; 1,23]	-0,12 [-0,25; 0,01]	0,0314
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
PT: Bronchitis						
Pegunigalsidase alfa	52	5 (9,6)	0,48 [0,15; 1,51]	0,43 [0,11; 1,63]	-0,10 [-0,28; 0,07]	0,2789
Agalsidase beta	25	5 (20,0)				
PT: Gastroenteritis						
Pegunigalsidase alfa	52	0 (0,0)	0,07 [0,00; 1,31]	0,06 [0,00; 1,23]	-0,12 [-0,25; 0,01]	0,0314
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Harnwegsinfektion						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	0,96 [0,26; 3,53]	0,96 [0,22; 4,19]	0,00 [-0,16; 0,15]	1,0000
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Infektion der oberen Atemwege						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	0,72 [0,22; 2,33]	0,68 [0,17; 2,69]	-0,04 [-0,21; 0,12]	0,7195
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
PT: Nasopharyngitis						
Pegunigalsidase alfa	52	11 (21,1)	1,32 [0,47; 3,74]	1,41 [0,40; 4,96]	0,05 [-0,13; 0,23]	0,7618
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				
PT: Pharyngitis						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,12 [0,01; 1,02]	0,10 [0,01; 0,98]	-0,14 [-0,29; 0,01]	0,0360
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				
PT: Sinusitis						
Pegunigalsidase alfa	52	8 (15,4)	1,28 [0,37; 4,42]	1,33 [0,32; 5,53]	0,03 [-0,13; 0,19]	1,0000
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Virusinfektion						
Pegunigalsidase alfa	52	3 (5,8)	0,48 [0,10; 2,21]	0,45 [0,08; 2,40]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,3834
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
PT: Proteinurie						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	6,38 [0,37; 108,92]	7,13 [0,39; 131,75]	0,12 [0,03; 0,20]	0,1690
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
PT: Brustkorbschmerz						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,46]	0,14 [0,01; 1,46]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,0977
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Ermüdung						
Pegunigalsidase alfa	52	9 (17,3)	1,08 [0,37; 3,18]	1,10 [0,30; 3,98]	0,01 [-0,16; 0,19]	1,0000
Agalsidase beta	25	4 (16,0)				

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
PT: Fieber						
Pegunigalsidase alfa	52	5 (9,6)	0,80 [0,21; 3,09]	0,78 [0,17; 3,56]	-0,02 [-0,17; 0,13]	0,7097
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Grippeähnliche Erkrankung						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,46]	0,14 [0,01; 1,46]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,0977
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Ödem peripher						
Pegunigalsidase alfa	52	4 (7,7)	0,64 [0,16; 2,65]	0,61 [0,13; 2,97]	-0,04 [-0,19; 0,10]	0,6758
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Schmerz						
Pegunigalsidase alfa	52	2 (3,8)	0,32 [0,06; 1,80]	0,29 [0,05; 1,88]	-0,08 [-0,22; 0,06]	0,3219
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum						
PT: Husten						
Pegunigalsidase alfa	52	6 (11,5)	0,58 [0,19; 1,71]	0,52 [0,14; 1,91]	-0,08 [-0,26; 0,09]	0,3225
Agalsidase beta	25	5 (20,0)				
PT: Rhinorrhoe						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,46]	0,14 [0,01; 1,46]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,0977
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
PT: Schmerzen im Oropharynx						
Pegunigalsidase alfa	52	3 (5,8)	0,48 [0,10; 2,21]	0,45 [0,08; 2,40]	-0,06 [-0,20; 0,08]	0,3834
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

Patient*innen mit mindestens einem UE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert

UE: unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach PT zeigt sich für die drei PT „Pruritus“, „Gastroenteritis“ und „Pharyngitis“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Pegunigalsidase alfa (siehe Tabelle 4-105). Bei jedem dieser drei PT ist in dem Studienarm unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa entweder gar keine oder nur eine Person betroffen (entsprechend 0 % bzw. 1,9 %), während in dem Studienarm unter Agalsidase-beta-Therapie je nach PT 12 % (Pruritus und Gastroenteritis) oder 16 % (Pharyngitis) aller Patient*innen ein derartiges Ereignis hatten. Für die restlichen UE nach PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.9.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

SUE nach SOC und PT werden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossievorlage definierten Schwellen (siehe Kapitel 4.3.1.3.1) überschreiten. Die anderen beobachteten SUE nach SOC und PT liegen unterhalb dieser Schwellenwerte.

Tabelle 4-106: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem SUE in BALANCE – SOC

Patient*innen mit mindestens einem SUE						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Herzerkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,16 [0,02; 1,46]	0,14 [0,01; 1,46]	-0,10 [-0,23; 0,03]	0,0977
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,24 [0,02; 2,53]	0,23 [0,02; 2,61]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,2447
Agalsidase beta	25	2 (8,0)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Pegunigalsidase alfa	52	0 (0,0)	0,10 [0,00; 1,97]	0,09 [0,00; 1,94]	-0,08 [-0,19; 0,03]	0,1025
Agalsidase beta	25	2 (8,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-107: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem SUE in BALANCE – PT Brustkorbschmerz

Patient*innen mit mindestens einem SUE						
Gesamtpopulation (Safety)						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
PT: Brustkorbschmerz						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Pegunigalsidase alfa	52	0 (0,0)	0,10	0,09	-0,08	0,1025
Agalsidase beta	25	2 (8,0)	[0,00; 1,97]	[0,00; 1,94]	[-0,19; 0,03]	
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term

Bei der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4.3.1.3.1.9.5 Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Schwere UE nach SOC und PT werden nur dann dargestellt, wenn die Ereigniszahlen die in der Dossievorlage definierten Schwellen (siehe Kapitel 4.3.1.3.1) überschreiten. Die anderen beobachteten schweren UE nach SOC und PT liegen unterhalb dieser Schwellenwerte.

Tabelle 4-108: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem schweren UE in BALANCE – SOC

Patient*innen einem mindestens einem schweren UE (CTCAE ≥ 3)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Pegunigalsidase alfa	52	3 (5,8)	1,44	1,47	0,02	1,0000
Agalsidase beta	25	1 (4,0)	[0,16; 13,18]	[0,15; 14,88]	[-0,08; 0,12]	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Pegunigalsidase alfa	52	2 (3,8)	0,48	0,46	-0,04	0,5917
Agalsidase beta	25	2 (8,0)	[0,07; 3,22]	[0,06; 3,47]	[-0,16; 0,08]	

Patient*innen einem mindestens einem schweren UE (CTCAE \geq 3)						
Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Pegunigalsidase alfa	52	4 (7,7)	4,42 [0,25; 78,95]	4,73 [0,25; 91,39]	0,08 [0,00; 0,15]	0,2978
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9)	0,24 [0,02; 2,53]	0,23 [0,02; 2,61]	-0,06 [-0,17; 0,05]	0,2447
Agalsidase beta	25	2 (8,0)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Pegunigalsidase alfa	52	0 (0,0)	0,07 [0,00; 1,31]	0,06 [0,00; 1,23]	-0,12 [-0,25; 0,01]	0,0314
Agalsidase beta	25	3 (12,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

UE: unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; SOC: System Organ Class

Bei der Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (siehe Tabelle 4-108). Schwere UE dieser SOC traten nur bei Patient*innen unter Agalsidase-beta-Behandlung auf, nicht jedoch unter Therapie mit Pegunigalsidase alfa (12 % vs. 0 %, $p = 0,0314$).

Die von der Dossiovorlage definierten Schwellenwerte wurden für kein schweres UE nach PT überschritten.

4.3.1.3.1.9.6 Abbrüche der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Im Rahmen der Studie kam es zu zwei Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, wobei sich die betroffenen Patient*innen in beiden Fällen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa befanden. Bei einer Person kam es zu einer gegen den Wirkstoff gerichteten Hypersensitivitätsreaktion, woraufhin diese Person ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückzog. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass bei dieser Person bereits zum Screening, also vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation und somit vor dem Wechsel auf den neuen Wirkstoff Pegunigalsidase alfa, Anti-Drug-Antikörper gegen Pegunigalsidase alfa nachgewiesen wurden. Diese ADA können daher nur durch die vor dem Zeitpunkt des Screenings durchgeführte reguläre Behandlung der Person mit Agalsidase beta induziert worden sein und

waren gegen einen Abschnitt des Wirkstoffmoleküls gerichtet, der bei Agalsidase beta und Pegunigalsidase alfa ausreichend große Ähnlichkeit besitzt, wodurch eine Kreuzreaktivität besteht. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Immunreaktion bei der betroffenen Person aufgrund der bereits vorhandenen ADA begünstigt wurde, da IRR insgesamt häufiger bei Personen mit ADA auftreten [4, 53]. Bei der anderen Person wurde eine terminale Niereninsuffizienz erreicht, die eine Nierentransplantation erforderlich machte. Im Vergleich der beiden Behandlungsarme zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-102).

4.3.1.3.1.9.7 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die BALANCE-Studie wurden zwei UESI prädefiniert: die infusionsbedingten Reaktionen (*infusion-related reactions*, IRR) und das Auftreten von Anti-Drug-Antikörpern.

4.3.1.3.1.9.7.1 UESI: Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Tabelle 4-109: Vergleich der Gesamtzahl von infusionsbedingten Reaktionen während der Infusion sowie innerhalb von 2 bzw. 24 Stunden nach der Infusion in BALANCE

Infusionsbedingte Reaktionen während der Infusion sowie innerhalb von 2 und 24 Stunden nach der Infusion						
Gesamtpopulation (Safety)						
Zeit	Anzahl IRR [n]		IRR-Rate [%]		Verhältnis der IRR-Raten [%] [95%-KI]	p-Wert
	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta	Pegunigalsidase alfa	Agalsidase beta		
2 Std.	13	51	0,51	3,91	12,90 [6,44; 24,07]	< 0,0001
24 Std.	28	62	1,09	4,76	22,86 [14,08; 36,27]	< 0,0001

Post-hoc-Analyse: Berechnung der Rate Ratio, Konfidenzintervalle und des p-Wertes mittels Exact Rate Ratio Test

Zur Berechnung der IRR-Rate wurde die Gesamtanzahl aller durchgeführten Infusionen mit Pegunigalsidase alfa (n=2574) bzw. Agalsidase beta (n=1303) in der Studie BALANCE herangezogen. Zur Berechnung des Verhältnisses der IRR-Raten wurde der Quotient aus beiden IRR-Raten gebildet (Pegunigalsidase alfa/Agalsidase beta).

Std.: Stunde(n); IRR: Infusionsbedingte Reaktionen; KI: Konfidenzintervall

Beim Vergleich der auf die Gesamtzahl der durchgeführten Infusionen bezogenen Rate der IRR zeigt sich eine deutliche, statistisch signifikant reduzierte Rate an IRR bei Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie (siehe Tabelle 4-109). Bei Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa traten im Zeitraum während sowie innerhalb von 2 respektive 24 Stunden nach der Infusion insgesamt deutlich weniger IRR auf als bei Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie (13 IRR_{2h} bzw. 28 IRR_{24h} vs. 51 IRR_{2h} bzw. 62 IRR_{24h}). Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der in jedem Behandlungsarm durchgeführten Infusionen ergibt sich für die Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa eine Rate von 0,51 IRR_{2h} bzw. 1,09 IRR_{24h} je 100 Infusionen, für die Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie jedoch

deutlich höhere Raten von 3,91 IRR_{2h} bzw. 4,76 IRR_{24h} je 100 Infusionen. Die Rate für IRR_{2h} lag bei Behandlung mit Pegunigalsidase alfa somit bei ca. 13 % der Rate unter Agalsidase-beta-Therapie, was einer Reduktion der Häufigkeit um ca. 87 % entspricht. Für IRR_{24h} lag die Rate unter Pegunigalsidase-alfa-Behandlung bei ca. 23 % der Rate unter Agalsidase-beta-Therapie, entsprechend ergibt sich diesbezüglich eine Reduktion um ca. 77 %. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind für beide IRR-Kategorien mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-109).

Tabelle 4-110: Anteil der Patient*innen mit mindestens einer IRR_{2h}, aufgeteilt nach Schweregrad der IRR sowie für Therapieabbrüche aufgrund einer IRR_{2h} in BALANCE

Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Jegliche IRR_{2h}						
Pegunigalsidase alfa	52	11 (21,1)	0,88	0,85	-0,03	0,7765
Agalsidase beta	25	6 (24,0)	[0,37; 2,11]	[0,27; 2,64]	[-0,23; 0,17]	
Milde IRR_{2h}						
Pegunigalsidase alfa	52	10 (19,2)	0,96	0,95	-0,01	1,000
Agalsidase beta	25	5 (20,0)	[0,37; 2,51]	[0,29; 3,16]	[-0,20; 0,18]	
Moderate IRR_{2h}						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9) ^{a)}	0,12	0,10	-0,14	0,0360
Agalsidase beta	25	4 (16,0)	[0,01; 1,02]	[0,01; 0,98]	[-0,29; 0,01]	
Schwere IRR_{2h}						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9) ^{a)}	1,47	1,49	0,02	1,0000
Agalsidase beta	25	0 (0,0)	[0,06; 34,90]	[0,06; 37,76]	[-0,02; 0,06]	
Schwerwiegende IRR_{2h}						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9) ^{a)}	1,47	1,49	0,02	1,0000
Agalsidase beta	25	0 (0,0)	[0,06; 34,90]	[0,06; 37,76]	[-0,02; 0,06]	

Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
IRR_{2h} die zum Therapieabbruch führten						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9) ^{a)}	1,47 [0,06; 34,90]	1,49 [0,06; 37,76]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,0000
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						
a) Hierbei handelt es sich jeweils um dieselbe Person.						

N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall; IRR_{2h}: infusionsbedingte Reaktion während oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion

Bei der Auswertung der verschiedenen Kategorien von IRR_{2h} zeigt sich für IRR_{2h} mit moderatem Schweregrad ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten von Pegunigalsidase alfa. Derartige IRR treten bei Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa deutlich seltener auf als unter Behandlung mit Agalsidase beta (1,9 % vs. 16 %, p = 0,0360) (siehe Tabelle 4-110). Für IRR_{2h} mit moderatem, schwerem und schwerwiegendem Schweregrad sowie für Therapieabbrüche aufgrund eines IRR_{2h} gibt es im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa jeweils eine Person mit einem derartigen Ereignis. Hierbei handelt es sich stets um dieselbe Person, die aufgrund des Auftretens dieser IRR ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach der zweiten Infusion zurücknahm und die Therapie somit vorzeitig beendete (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6).

Tabelle 4-111: Anteil der Patient*innen mit mindestens einem IRR_{24h}, aufgeteilt nach Schweregrad der IRR sowie für Therapieabbrüche aufgrund einer IRR_{24h} in BALANCE

Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Jegliche IRR_{24h}						
Pegunigalsidase alfa	52	17 (32,7)	1,02 [0,51; 2,04]	1,03 [0,37; 2,86]	0,01 [-0,22; 0,23]	1,0000
Agalsidase beta	25	8 (32,0)				
Milde IRR_{24h}						
Pegunigalsidase alfa	52	15 (28,9)	1,20 [0,53; 2,72]	1,28 [0,43; 3,84]	0,05 [-0,16; 0,26]	0,7872
Agalsidase beta	25	6 (24,0)				

Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Moderate IRR_{24h}						
Pegunigalsidase alfa	52	3 (5,8)	0,29 [0,07; 1,11]	0,24 [0,05; 1,12]	-0,14 [-0,31; 0,03]	0,1040
Agalsidase beta	25	5 (20,0)				
Schwere IRR_{24h}						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9) ^{a)}	1,47 [0,06; 34,90]	1,49 [0,06; 37,76]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,0000
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
Schwerwiegende IRR_{24h}						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9) ^{a)}	1,47 [0,06; 34,90]	1,49 [0,06; 37,76]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,0000
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
IRR_{24h} die zum Therapieabbruch führten						
Pegunigalsidase alfa	52	1 (1,9) ^{a)}	1,47 [0,06; 34,90]	1,49 [0,06; 37,76]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,0000
Agalsidase beta	25	0 (0,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						
a) Hierbei handelt es sich jeweils um dieselbe Person.						

N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit mindestens einem Ereignis; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall; IRR_{24h}: infusionsbedingte Reaktion während oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion

Bei der Auswertung der verschiedenen Kategorien von IRR_{24h} tritt in keiner der betrachteten Kategorien ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Allerdings zeigt sich bei den IRR_{24h} mit moderaten Schweregrad, analog zu den moderaten IRR_{2h}, in dem Studienarm unter Behandlung mit Agalsidase beta ein mehr als dreimal so hoher Anteil an Patient*innen mit mindestens einer derartigen IRR als in dem Studienarm mit Pegunigalsidase-alfa-Therapie (5,8 % vs. 20 %; p = 0,1040) (siehe Tabelle 4-111). Bei den schweren und schwerwiegenden IRR_{24h} sowie den Therapieabbrüchen aufgrund eines IRR_{24h} wurde im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa jeweils eine Person mit mindestens einem derartigen Ereignis dokumentiert. Da die IRR_{24h} alle IRR_{2h} umfassen, handelt es sich dabei um dieselbe Person, die bereits bei den IRR_{2h} erwähnt wurde. Weitere Details zum Auftreten dieser Ereignisse bei dieser Person finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Analysen zu den infusionsbedingten Reaktionen zeigt sich, dass bei den Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa insgesamt deutlich weniger IRR auftraten als unter Therapie mit Agalsidase beta. Dies zeigt sich in einer statistisch signifikant verringerten Rate an IRR_{2h} und IRR_{24h}. Bezogen auf den Anteil der Patient*innen,

bei denen mindestens ein IRR im Studienverlauf auftrat, zeigte sich nur für die IRR_{2h} mit moderatem Schweregrad ein signifikanter Unterschied mit Vorteil für Pegunigalsidase alfa. Bei Berücksichtigung jeglicher IRR_{2h} bzw. IRR_{24h} sowie bei separater Betrachtung der anderen Schweregrade zeigten sich in beiden Behandlungsarmen vergleichbar große Anteile an Patient*innen, bei denen mindestens ein IRR auftrat.

4.3.1.3.1.9.7.2 UESI: Anti-Drug-Antikörper

Tabelle 4-112: Anteil der Patient*innen mit IgG-ADA bzw. neutralisierenden ADA in BALANCE

Gesamtpopulation (Safety)						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
Patient*innen mit IgG-ADA zu Baseline						
Pegunigalsidase alfa	52	18 (34,6)	1,08 [0,55; 2,14]	1,12 [0,41; 3,11]	0,03 [-0,20; 0,25]	1,0000
Agalsidase beta	25	8 (32,0)				
Patient*innen mit IgG-ADA zu Woche 104						
Pegunigalsidase alfa	47	11 (23,4)	0,90 [0,38; 2,12]	0,87 [0,27; 2,73]	-0,03 [-0,24; 0,19]	1,0000
Agalsidase beta	23	6 (26,1)				
Population: Patient*innen mit IgG-ADA (aus Safety-Population)						
Patient*innen mit neutralisierenden ADA zu Baseline						
Pegunigalsidase alfa	18	17 (94,4)	1,08 [0,81; 1,44]	2,43 [0,13; 44,50]	0,07 [-0,18; 0,32]	0,5292
Agalsidase beta	8	7 (87,5)				
Patient*innen mit neutralisierenden ADA zu Woche 104						
Pegunigalsidase alfa	11	7 (63,6)	0,67 [0,41; 1,09]	0,13 [0,01; 2,86]	-0,36 [-0,65; -0,08]	0,2374
Agalsidase beta	6	6 (100,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

IgG: Immunglobulin G; ADA: Anti-Drug-Antikörper; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit IgG-ADA bzw. neutralisierenden ADA; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Zu Baseline und zu Woche 104 zeigen sich zwischen den beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Patient*innen mit IgG-ADA (siehe Tabelle 4-112). Im Vergleich zu Baseline ist in beiden Behandlungsarmen der Anteil an Patient*innen mit ADA zu Woche 104 leicht verringert, wobei der Studienarm unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa eine geringfügig stärkere Reduktion des Anteils aufweist als der Studienarm unter Agalsidase-beta-Therapie. Bei Betrachtung des Anteils der Patient*innen mit neutralisierenden

ADA zeigt sich ebenfalls zu Baseline kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, und bei nahezu alle Patient*innen mit IgG-ADA können neutralisierende ADA nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4-112). Zu Woche 104 jedoch liegt der Anteil an Patient*innen mit neutralisierenden ADA in dem Studienarm mit Pegunigalsidase-alfa-Therapie nur noch bei knapp unter zwei Dritteln, während in dem Studienarm unter Agalsidase-beta-Therapie bei allen Patient*innen mit ADA auch neutralisierende ADA nachweisbar sind. Dieser deutliche Unterschied ist statistisch nicht signifikant, wobei jedoch der Effektschätzer für die Risikodifferenz ein signifikantes Niveau erreicht (-0,36; 95%-KI: -0,65, -0,08).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

4.3.1.3.2.1 Durchgeführte Subgruppenanalysen – RCT

Die Subgruppenanalysen werden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik dargestellt. Entsprechend werden in diesem Abschnitt die Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie BALANCE, für die ein statistisch signifikanter Interaktionsterm vorlag, dargestellt. Aufgrund fehlender Ereignisse werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Mortalität dargestellt.

Eine Übersicht der Endpunkte und der jeweils analysierten Subgruppen in der Studie BALANCE bietet Tabelle 4-113. In Tabelle 4-114 sind alle Interaktionsterm-p-Werte der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie BALANCE aufgeführt, wobei die statistisch signifikanten Unterschiede durch Fettung hervorgehoben sind. Die ausführliche Darstellung dieser Subgruppen folgt im Anschluss an die Übersichtstabelle.

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

Tabelle 4-113: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für BALANCE

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Mortalität								
Todesfälle	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität								
MSSI	○	○	○	○	○	○	○	○
BPI-SF	●	○	○	○	●	○	○	●
Schmerzmittel-einnahme	○	○	○	○	○	○	○	○
FCE	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○
eGFR-Slope	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
LVMi	●	○	○	○	●	○	○	○
Sicherheit								
UE, SUE, schwere UE	●	○	○	○	●	○	○	●
UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.								

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; UPCR: Urine Protein/Creatinine Ratio; ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ADA: Anti-Drug-Antikörper; MSSI: Mainz Severity Score Index; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FCE: Fabry Clinical Event; EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens; LVMi: Linksventrikulärer Massenindex; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; UESI: UE von speziellem Interesse

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-114 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für BALANCE

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR- Kategorie zu Baseline	eGFR- Verlaufs- kategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR- Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Morbidität								
<i>Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme</i>								
Anzahl Patient*innen ohne Schmerzmittel- einnahme	0,4557	0,5162	0,8960	n.b.	0,1622	0,8866	n.b.	0,8157
Veränderung Anzahl Patient*innen ohne Schmerzmitteleinnahme	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Mittlere Anzahl eingenommener Schmerzmitteln	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Mittlere Anzahl Visiten ohne Schmerzmittel- einnahme	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Veränderung des Schmerzerlebens</i>								
Veränderung gegenüber Baseline „stärkster Schmerz“	0,9479	0,3106	0,3390	0,9681	0,7405	n.b.	0,3873	0,3828
Veränderung gegenüber Baseline „geringster Schmerz“	0,2702	0,1576	0,1411	0,5398	0,6498	n.b.	0,9096	0,5352

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Veränderung gegenüber Baseline „durchschnittlicher Schmerz“	0,2577	0,3127	0,1888	0,4229	0,7286	n.b.	0,7028	0,5310
Veränderung gegenüber Baseline „momentaner Schmerz“	0,9796	0,0649	0,6164	0,8634	0,3848	n.b.	0,4278	0,6920
Veränderung gegenüber Baseline „gesamter Schmerz“	0,5290	0,2461	0,2595	0,9454	0,8894	n.b.	0,6019	0,5085
Veränderung gegenüber Baseline „allgemeine Beeinträchtigung“	0,6448	0,5214	0,0945	0,3004	0,7587	n.b.	0,8586	0,3774
Veränderung gegenüber Baseline „Beeinträchtigung generelle Aktivität“	0,8113	0,6399	0,4055	0,6006	0,8668	n.b.	0,8581	0,3780
Veränderung gegenüber Baseline „Beeinträchtigung Stimmung“	0,8887	0,7874	0,3810	0,8602	0,2598	n.b.	0,6768	0,7589
Veränderung gegenüber Baseline „Beeinträchtigung Gehvermögen“	0,5422	0,4639	n.b.	0,1928	0,5789	n.b.	0,7053	0,8208
Veränderung gegenüber Baseline „Beeinträchtigung normales Arbeiten“	0,9463	0,3574	0,5332	0,9929	0,6211	n.b.	0,8002	0,1063

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Veränderung gegenüber Baseline „Beeinträchtigung Beziehungen“	0,8127	0,5618	n.b.	0,5267	0,2725	n.b.	0,5066	0,7005
Veränderung gegenüber Baseline „Beeinträchtigung Schlaf“	0,1729	0,2479	0,2468	0,7928	0,4854	n.b.	0,8538	0,5370
Veränderung gegenüber Baseline „Beeinträchtigung Lebensfreude“	0,2165	0,2074	0,0391	0,2404	0,6552	n.b.	0,7749	0,4810
Responderanalyse MID = 15 % „stärkster Schmerz“	n.b.	0,6989	n.b.	0,8987	n.b.	n.b.	n.b.	0,5855
Responderanalyse Verschlechterung „stärkster Schmerz“	0,2577	0,6493	n.b.	0,5303	0,6144	n.b.	0,4438	0,3375
Responderanalyse Verbesserung „stärkster Schmerz“	0,2795	0,7377	0,8164	0,4822	0,4467	n.b.	0,3569	0,6033
Responderanalyse MID = 15 % „geringster Schmerz“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „geringster Schmerz“	0,2800	n.b.	n.b.	0,9970	n.b.	n.b.	0,2923	0,4477

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Responderanalyse Verbesserung „geringster Schmerz“	0,0579	0,8031	0,4430	0,8822	0,1230	n.b.	0,5556	0,9300
Responderanalyse MID = 15 % „durchschnittlicher Schmerz“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „durchschnittlicher Schmerz“	0,4747	0,2192	0,7331	0,0466	0,6145	n.b.	0,9580	0,7608
Responderanalyse Verbesserung „durchschnittlicher Schmerz“	0,3402	n.b.	n.b.	0,4856	n.b.	n.b.	n.b.	0,7674
Responderanalyse MID = 15 % „momentaner Schmerz“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „momentaner Schmerz“	n.b.	n.b.	n.b.	0,7768	n.b.	n.b.	0,2736	n.b.
Responderanalyse Verbesserung „momentaner Schmerz“	0,8646	0,3851	0,4042	0,1144	0,3480	n.b.	0,6948	0,7449
Responderanalyse MID = 15 % „gesamter Schmerz“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „gesamter Schmerz“	0,4832	0,3058	0,7369	0,3343	0,1908	n.b.	0,2446	0,5883

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Responderanalyse Verbesserung „gesamter Schmerz“	0,8828	0,8893	0,5222	0,6053	0,4584	n.b.	0,7613	0,5831
Responderanalyse MID = 15 % „allgemeine Beeinträchtigung“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „allgemeine Beeinträchtigung“	0,5003	0,3216	0,3879	0,3323	0,1945	n.b.	0,2275	0,3840
Responderanalyse Verbesserung „allgemeine Beeinträchtigung“	0,9209	0,3273	0,7121	0,3433	0,4467	n.b.	0,9921	0,4532
Responderanalyse MID = 15 % „Beeinträchtigung generelle Aktivität“	n.b.	0,7357	n.b.	0,3854	0,8115	n.b.	n.b.	0,3405
Responderanalyse Verschlechterung „Beeinträchtigung generelle Aktivität“	0,8730	0,1306	n.b.	0,5994	0,5423	n.b.	0,5556	0,4538
Responderanalyse Verbesserung „Beeinträchtigung generelle Aktivität“	0,2635	0,8212	0,1865	0,4599	0,8827	n.b.	0,6023	0,2201
Responderanalyse MID = 15 % „Beeinträchtigung Stimmung“	n.b.	0,5335	n.b.	0,1061	n.b.	n.b.	n.b.	0,6522

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Responderanalyse Verschlechterung „Beeinträchtigung Stimmung“	n.b.	0,6141	n.b.	0,8485	n.b.	n.b.	0,5816	0,8643
Responderanalyse Verbesserung „Beeinträchtigung Stimmung“	0,4060	0,4480	0,2239	0,6683	0,9559	n.b.	0,4544	0,6498
Responderanalyse MID = 15 % „Beeinträchtigung Gehvermögen“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „Beeinträchtigung Gehvermögen“	n.b.	0,7111	n.b.	0,5364	n.b.	n.b.	0,9262	0,5913
Responderanalyse Verbesserung „Beeinträchtigung Gehvermögen“	0,3272	0,7654	0,5191	0,0780	0,7622	n.b.	0,5556	0,9404
Responderanalyse MID = 15 % „Beeinträchtigung normales Arbeiten“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „Beeinträchtigung normales Arbeiten“	0,2479	0,4366	0,4787	0,6775	0,1056	n.b.	0,1445	0,5095

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Responderanalyse Verbesserung „Beeinträchtigung normales Arbeiten“	0,8649	0,7973	0,9651	0,1094	0,4002	n.b.	0,5457	0,2619
Responderanalyse MID = 15 % „Beeinträchtigung Beziehungen“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „Beeinträchtigung Beziehungen“	0,6719	0,2225	n.b.	0,5700	n.b.	n.b.	0,7293	0,6409
Responderanalyse Verbesserung „Beeinträchtigung Beziehungen“	n.b.	n.b.	n.b.	0,0589	n.b.	n.b.	n.b.	0,2356
Responderanalyse MID = 15 % „Beeinträchtigung Schlaf“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „Beeinträchtigung Schlaf“	0,6469	0,2993	n.b.	0,5339	n.b.	n.b.	0,3097	0,9678
Responderanalyse Verbesserung „Beeinträchtigung Schlaf“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,2356

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Responderanalyse MID = 15 % „Beeinträchtigung Lebensfreude“	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verschlechterung „Beeinträchtigung Lebensfreude“	n.b.	n.b.	n.b.	0,8679	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verbesserung „Beeinträchtigung Lebensfreude“	0,2572	0,7839	0,1567	0,4202	0,6209	n.b.	0,4243	0,4471
<i>Veränderung der Krankheitsschwere</i>								
Veränderung gegenüber Baseline MSSI (Gesamtscore)	0,6751	0,3864	0,4931	0,4934	0,2339	n.b.	0,3350	0,6920
Veränderung gegenüber Baseline MSSI – neurologische Domäne	0,7004	0,8847	0,3745	0,3273	0,9877	n.b.	0,5109	0,1568
Veränderung gegenüber Baseline MSSI – kardio-vaskuläre Domäne	0,6664	0,2411	0,4860	0,2359	0,7265	n.b.	0,6450	0,3967
Veränderung gegenüber Baseline MSSI – renale Domäne	0,6529	0,0991	n.b.	0,0071	0,1602	n.b.	0,2896	n.b.
Veränderung gegenüber Baseline MSSI – allgemeine Domäne	0,9606	0,4008	0,1763	0,8425	0,4720	n.b.	0,9151	0,2039

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Responderanalyse MSSI < 20 Punkte	0,6289	0,3972	0,1238	0,7179	0,6555	n.b.	0,1419	0,1996
Responderanalyse MSSI ≤ 40 Punkte	0,9857	0,7181	0,6268	1,000	0,5137	n.b.	0,9471	0,9477
Responderanalyse MID = 15 % MSSI (Gesamtscore)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse MID = 15 % MSSI – neurologische Domäne	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse MID = 15 % MSSI – kardiovaskuläre Domäne	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse MID = 15 % MSSI – renal Domäne	n.b.	0,6167	0,9838	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse MID = 15 % MSSI – allgemeine Domäne	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Responderanalyse Verbesserung Krankheitsschwere	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Auftreten von FCE</i>								
Anzahl Patient*innen mit ≥ 1 FCE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
<i>Veränderung des Gesundheitszustandes</i>								
Veränderung gegenüber Baseline EQ-5D-5L VAS	0,7326	0,1553	0,2924	0,0292	0,3318	n.b.	0,4279	0,4487
Responderanalyse MID = 7 Punkte	0,3344	0,0610	0,2355	0,3645	0,7648	n.b.	0,5002	0,2985
Responderanalyse MID = 10 Punkte	0,1115	0,1286	0,4060	0,4855	0,2320	n.b.	0,1762	0,4808
Responderanalyse MID = 15 Punkte	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Veränderung der Nierenfunktion</i>								
Vergleich eGFR-Slope	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Veränderung der kardialen Hypertrophie</i>								
Veränderung gegenüber Baseline LVMi	0,3194	0,3888	n.b.	0,9538	0,1474	n.b.	0,9632	0,2289
Veränderung gegenüber Baseline LVMi, Patient*innen mit Hypertrophie	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Veränderung gegenüber Baseline LVMi, Patient*innen ohne Hypertrophie	0,2695	n.b.	n.b.	n.b.	0,2436	n.b.	0,3792	0,3499
Sicherheit								
UE	0,1771	0,0708	0,9896	0,9067	0,4299	0,8672	0,5032	0,7190
SUE	0,8448	n.b.	n.b.	n.b.	0,2705	n.b.	0,9595	n.b.

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Schwere UE	0,6011	0,8418	0,8268	0,2355	0,2832	0,6201	0,8551	0,9019
Studienabbrüche aufgrund von UE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Sensitivitätsanalyse UE	0,0864	0,0637	0,6169	0,7548	0,2003	0,8299	0,8663	0,2901
Sensitivitätsanalyse SUE	0,8597	n.b.	n.b.	n.b.	0,6994	n.b.	n.b.	n.b.
Sensitivitätsanalyse Schwere UE	0,5620	0,6545	0,8043	0,2780	0,3412	0,6221	0,7897	0,8940
UE – PT Pruritus	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE – PT Gastroenteritis	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
UE – PT Pharyngitis	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwere UE – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Jegliche IRR _{2h}	0,6240	0,8405	n.b.	0,6925	0,6966	0,4551	0,2890	0,4948
Milde IRR _{2h}	0,5730	0,7559	n.b.	0,7448	0,7586	0,2089	n.b.	n.b.
Moderate IRR _{2h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwere IRR _{2h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegende IRR _{2h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Studienabbruch aufgrund IRR _{2h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Jegliche IRR _{24h}	0,9601	0,5263	0,4520	0,8909	0,9443	0,2323	0,1612	0,1677
Milde IRR _{24h}	0,9187	0,8548	n.b.	0,7730	0,8553	0,0762	0,1938	0,2752
Moderate IRR _{24h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt Studie	Geschlecht	Region	eGFR-Kategorie zu Baseline	eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline	Klassifizierung des Morbus Fabry	UPCR-Kategorie zu Baseline	Einnahme von ACEi/ARB zu Baseline	ADA-Status zu Baseline
Schwere IRR _{24h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegende IRR _{24h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Studienabbruch aufgrund IRR _{24h}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
IgG-ADA Baseline	n.b.	0,9869	0,3784	0,0532	0,1193	0,7557	0,2777	n.b.
IgG-ADA Woche 104	0,9893	0,4199	n.b.	0,0049	0,1897	n.b.	0,3693	0,6723
Neutralisierende ADA Baseline	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Neutralisierende ADA Woche 104	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; UPCR: Urine Protein/Creatinine Ratio; ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ADA: Anti-Drug-Antikörper; n.b.: Subgruppenanalyse nicht berechnet, da Kriterien gemäß Dossievorlage nicht erfüllt (siehe Einleitung zu Abschnitt 4.3.1.3.2); n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; MID: Minimum Important Difference; MSS: Mainz Severity Score Index; FCE: Fabry Clinical Event; EQ-5D-5L-VAS: visuelle Analogskala des EQ-5D-5L Fragebogens; LVMi: Linksventrikulärer Massenindex; UE: unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; IRR: infusionsbedingte Reaktion; IgG: Immunglobulin G

Insgesamt traten bei 808 Analysen 5 statistisch signifikante Interaktionsterme auf.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm– RCT

Tabelle 4-115: Entwicklung der renalen Symptomkategorie des Mainz Severity Score Index im zeitlichen Verlauf in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline

Veränderung des MSSI-Scores gegenüber Baseline in der Domäne „renal“							
Subgruppe (ITT): eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline; Interaktions-p-Wert: 0,0071							
Visite	Kategorie	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert SMD [95%-KI]
Baseline	≤ -5	Pegunigalsidase alfa	33	4,36 (3,22)	-	-	-
		Agalsidase beta	19	4,42 (3,24)			
	> -5	Pegunigalsidase alfa	19	3,16 (3,15)			
		Agalsidase beta	6	2,00 (2,19)			
Woche 104	≤ -5	Pegunigalsidase alfa	28	3,86 (3,17)	-0,31 (0,49) [-1,29; 0,66]	-0,36 (0,78) [-1,89; 1,17]	0,6441
		Agalsidase beta	19	4,42 (2,63)	0,04 (0,60) [-1,14; 1,23]		
	> -5	Pegunigalsidase alfa	16	1,75 (2,52)	-1,52 (0,71) [-2,92; -0,11]	-5,03 (1,55) [-8,14; -1,93]	0,0019 1,78 [0,56; 3,01]
		Agalsidase beta	4	5,00 (3,83)	3,52 (1,38) [0,77; 6,27]		

Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline; Berechnung des Hedges' g als mittlere Differenz dividiert durch die nach Gesamtzahl der Patienten je Behandlungsarm gewichtete gepoolte Standardabweichung (SMD)

MSSI: Mainz Severity Score Index; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g)

Bei der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung von Baseline in MSSI-Score Kategorie renale Symptome“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber der Behandlung mit Agalsidase beta in der Subgruppenkategorie „eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline: > -5 ml/min/1,73 m²/Jahr“ (siehe

Tabelle 4-115). In der zweiten Subgruppenkategorie zeigt sich tendenziell ebenfalls eine Reduktion des MSSI-Scores für Patient*innen unter Therapie mit Pegunigalsidase alfa, während der Score für die Patient*innen mit Agalsidase-beta-Therapie keine Veränderung zeigt. Der Vorteil der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ist also in beiden Subgruppenkategorien präsent. Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen ist in der zweiten Subgruppenkategorie jedoch viel geringer, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Responderanalyse für Verschlechterung des BPI-SF-Scores in der Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz“ in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline

Responderanalyse für Verschlechterung des BPI-SF-Scores in „durchschnittlicher Schmerz“ zu Woche 104						
Subgruppe (ITT): eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline, Interaktions-p-Wert: 0,0466						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
≤ -5						
Pegunigalsidase alfa	29	10 (34,5)	1,09 [0,48; 2,51]	1,14 [0,33; 3,92]	0,03 [-0,24; 0,30]	1,0000
Agalsidase beta	19	6 (31,6)				
> -5						
Pegunigalsidase alfa	16	2 (12,5)	0,19 [0,04; 0,86]	0,07 [0,00; 1,20]	-0,54 [-1,10; 0,02]	0,0970
Agalsidase beta	3	2 (66,7)				

Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Respondern; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt „Responderanalyse für Verschlechterung des BPI-SF-Scores in Symptomskala „durchschnittlicher Schmerz““ zeigt sich in der Subgruppe „eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline“ in keiner der beiden Subgruppenkategorien ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie „eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline: ≤ -5 ml/min/1,73 m²/Jahr“ sind die Anteile der Responder in beiden Behandlungsarmen nahezu identisch, während sich in der zweiten Subgruppenkategorie „eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline: > -5 ml/min/1,73 m²/Jahr“ ein zwar deutlicher, jedoch statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zeigt.

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Symptomskala des BPI-SF „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“ in BALANCE – Subgruppe eGFR-Kategorie zu Baseline

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“							
Subgruppe (ITT): eGFR-Kategorie zu Baseline; Interaktions-p-Wert: 0,0391							
Visite	Kategorie	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	60 < und ≤ 90	Pegunigalsidase alfa	28	2,11 (2,70)	-	-	-
		Agalsidase beta	11	2,00 (3,00)			
	≤ 60	Pegunigalsidase alfa	13	1,92 (2,69)			
		Agalsidase beta	8	2,62 (2,67)			
	> 90	Pegunigalsidase alfa	11	3,64 (4,43)			
		Agalsidase beta	6	0,33 (0,52)			
Woche 104	60 < und ≤ 90	Pegunigalsidase alfa	27	1,78 (3,00)	-0,38 (0,47) [-1,31; 0,54]	-1,39 (0,92) [-3,21; 0,43]	0,1338
		Agalsidase beta	9	2,89 (3,22)	1,01 (0,79) [-0,56; 2,57]		
	≤ 60	Pegunigalsidase alfa	10	2,80 (3,16)	1,03 (0,72) [-0,41; 2,47]	2,00 (1,10) [-0,21; 4,21]	0,0749
		Agalsidase beta	8	1,62 (2,67)	-0,97 (0,83) [-2,64; 0,70]		
	> 90	Pegunigalsidase alfa	8	2,75 (3,81)	-1,13 (0,99) [-3,11; 0,86]	-1,71 (1,66) [-5,05; 1,64]	0,3087
		Agalsidase beta	5	0,00 (0,00)	0,58 (1,32) [-2,09; 3,25]		

Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz“							
Subgruppe (ITT): eGFR-Kategorie zu Baseline; Interaktions-p-Wert: 0,0391							
Visite	Kategorie	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline</i>							

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für den Endpunkt „Veränderung des BPI-SF-Scores gegenüber Baseline in der Symptomskala „Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz““ zeigt sich in der Subgruppe „eGFR-Kategorie zu Baseline“ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In den beiden Subgruppenkategorien „eGFR-Kategorie zu Baseline: 60 < und ≤ 90 ml/min/1,73 m²“ sowie „> 90 ml/min/1,73 m²“ zeigt sich tendenziell ein Vorteil für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta, da der Scorewert für die Beeinträchtigung der Lebensfreude durch Schmerz zum Studienende niedriger liegt als zu Baseline, während er unter Behandlung mit Agalsidase beta steigt. In der dritten Subgruppenkategorie „eGFR-Kategorie zu Baseline: ≤ 60 ml/min/1,73 m²“ zeigen sich entgegengesetzte Trends für die Entwicklung der Scorewerte.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der EQ-5D-5L VAS in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline

Veränderung des EQ-5D-5L-VAS-Scores gegenüber Baseline							
Subgruppe (ITT): eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline; Interaktions-p-Wert: 0,0292							
Visite	Kategorie	Behandlung	N	MW (SD)	LSM (SE) [95%-KI]	LSMD (SE) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	≤ -5	Pegunigalsidase alfa	33	75,94 (20,23)	-	-	-
		Agalsidase beta	19	75,68 (15,09)			
	> -5	Pegunigalsidase alfa	19	72,21 (26,16)			
		Agalsidase beta	6	76,67 (14,02)			
Woche 104	≤ -5	Pegunigalsidase alfa	30	75,70 (14,80)	0,08 (1,99) [-3,85; 4,01]	-3,76 (3,21) [-10,09; 2,58]	0,2436
		Agalsidase beta	19	79,74 (17,30)	3,84 (2,52) [-1,13; 8,81]		
	> -5	Pegunigalsidase alfa	16	76,12 (20,14)	5,25 (3,04) [-0,82; 11,32]	11,93 (6,43) [-0,93; 24,78]	0,0684
		Agalsidase beta	3	66,67 (20,21)	-6,68 (5,67) [-17,99; 4,64]		
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung mittels MMRM mit Baseline-Werten als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Visite sowie der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren; Der Mittelwert bezieht sich auf die gemessenen Werte, nicht auf die Veränderung gegenüber der Baseline</i>							

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl an Patient*innen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; LSM: Least-Square-Mean; LSMD: Least-Square-Mean-Differenz; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures

Für den Endpunkt „Veränderung von Baseline in EQ-5D-5L VAS-Score“ zeigt sich ein Vorteil für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber der Behandlung mit Agalsidase beta in der Subgruppenkategorie „eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline: > -5 ml/min/1,73 m²/Jahr“, der jedoch knapp nicht statistische Signifikanz erreicht (+5,25 vs. -6,68; p = 0,0684) (siehe Tabelle 4-118). In der zweiten Subgruppenkategorie zeigt sich dieser Trend zu einer Verbesserung des EQ-5D-5L-VAS-Scores im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa nicht mehr, stattdessen zeigt der Score nahezu keine Veränderung. Im Behandlungsarm mit Agalsi-

dase beta dreht sich der Trend aus der ersten Subgruppenkategorie ins Gegenteil und zeigt eine Verbesserung des Scores. Der daraus resultierende Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-119: Patient*innen mit IgG-ADA zu Woche 104 in BALANCE – Subgruppe eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline

Patient*innen mit IgG-ADA zu Woche 104						
eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline [ml/min/1,73 m²/Jahr], Interaktions-p-Wert: 0,0049						
Behandlung	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
≤ -5						
Pegunigalsidase alfa	30	10 (33,3)	2,11 [0,67; 6,70]	2,67 [0,63; 11,35]	0,18 [-0,06; 0,41]	0,2054
Agalsidase beta	19	3 (15,8)				
> -5						
Pegunigalsidase alfa	17	1 (5,9)	0,08 [0,01; 0,57]	0,02 [0,00; 0,43]	-0,69 [-1,13; -0,25]	0,0115
Agalsidase beta	4	3 (75,0)				
<i>Post-hoc-Analyse: Berechnung des p-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher, Berechnung der Effektschätzer OR, RD und RR aus Vierfeldertafel, Berechnung der KI aller Effektschätzer gemäß Normal-Approximation</i>						

IgG: Immunglobulin G; ADA: Anti-Drug-Antikörper; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; N: Anzahl an Patient*innen; n: Anzahl an Patient*innen mit IgG-ADA; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; KI: Konfidenzintervall

Bei der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Patient*innen mit IgG-ADA zu Woche 104“ zeigt sich mit einem deutlich niedrigeren Anteil an Patient*innen mit ADA ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa gegenüber der Behandlung mit Agalsidase beta in der Subgruppenkategorie „eGFR-Verlaufskategorie zu Baseline: > -5 ml/min/1,73 m²/Jahr“ (5,9 % vs. 75 %; p = 0,0115; vgl. Tabelle 4-119). In der zweiten Subgruppenkategorie zeigt sich ein umgekehrter Trend, der jedoch zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen führt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-120: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikationen	Studienberichte	Studienregistereinträge
BALANCE	keine ^{a)}	[58]	[54-57]
a) Die zwei relevanten Treffer, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, sind die zwei Studienregistereinträge, die auch bei der Suche in den Studienregisterdatenbanken identifiziert wurden (clinicaltrials.gov: NCT02795676 [54]; EU-CTR: 2016-000378-38 [55]). Da es sich bei diesen Treffern um keine regulären Publikationen handelt, werden sie in dieser Tabelle nicht aufgeführt.			

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-125: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-126: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die in diesem Dossier vorgelegte Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit Morbus Fabry basiert auf den Ergebnissen der Studie BALANCE. Bei BALANCE handelt es sich um eine pivotale Phase-3-Studie, die als randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign geplant und durchgeführt wurde. Generell erschwert die begrenzte Patientenzahl aufgrund der Seltenheit der Krankheit das Durchführen einer kontrollierten Studie mit mehrjähriger Beobachtungsdauer (RCT). Die insgesamt 77 Patient*innen, die im Rahmen der Studie behandelt wurden, wurden im Verhältnis 2:1 auf zwei Behandlungsarme randomisiert und erhielten entsprechend entweder eine Behandlung mit dem neuen Wirkstoff Pegunigalsidase alfa oder dem in der Indikation bereits etablierten Wirkstoff Agalsidase beta. Die Studiendauer von BALANCE betrug 2 Jahre (104 Wochen) und ist daher geeignet, um 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.

Die Patientenpopulation, die für die Studie BALANCE rekrutiert und randomisiert wurde – erwachsene Patient*innen mit Morbus Fabry – entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pegunigalsidase alfa. Aufgrund der Durchführung der Studie in verschiedenen Industrieländern Europas sowie den Vereinigten Staaten von Amerika wird von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Behandlung mit den beiden Wirkstoffen wurde gemäß der jeweiligen deutschen Fachinformation durchgeführt und entspricht somit der Anwendung im therapeutischen Alltag. Mit dem Einsatz von Agalsidase beta als Wirkstoff für die Behandlung der Patient*innen im Kontrollarm ist die vom G-BA definierte zVT umgesetzt.

Bei der Untersuchung des Verzerrungspotentials sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte wurden keine Hinweise auf eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse identifiziert, sodass von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 für die Einschätzung des Verzerrungspotentials je Endpunkt). Zur Ableitung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta wurden patientenrelevante und valide Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 und 4.2.5.2.4):

- Morbidität
 - Veränderung der Krankheitsschwere gemessen anhand des Mainz Severity Score Index (MSSI)
 - Veränderung des Schmerzerlebens gemessen anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)
 - Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme und Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel
 - Auftreten von Fabry Clinical Events (FCE)
 - Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS
 - Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR
 - Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - Todesfälle
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Schwere unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse:
 - Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)
 - Anti-Drug-Antikörper (ADA)

Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben; es sind keine Todesfälle während der Studie aufgetreten. Für die Nutzendimension Lebensqualität liegen Ergebnisse des Instruments EQ-5D-5L vor, die in der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden; daher sind diese im vorliegenden Nutzendossier nicht aufgeführt.

Fazit

Mit der RCT BALANCE liegt eine Studie der Evidenzstufe 1b nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV vor, die aufgrund eines sowohl studienübergreifend als auch für die einzelnen End-

punkte niedrigen Verzerrungspotentials eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufweist. Mit Rücksicht auf die Seltenheit der Erkrankung ist auch die Zahl der rekrutierten und behandelten Patient*innen positiv zu bewerten. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen patientenrelevante und valide Endpunkte verschiedener Nutzendimensionen vor.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise auf Basis der Studie BALANCE somit als hoch einzuschätzen und es ist von einem **Hinweis** für einen Zusatznutzen auszugehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Pegunigalsidase alfa ist zugelassen für eine langfristige Enzyersatztherapie bei erwachsenen Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase) [5].

Bei Morbus Fabry handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die zu verschiedenen Komplikationen mit potentiell tödlichem Ausgang wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen führen kann und daher vor allem unbehandelt zu einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung führt [8]. Darüber hinaus ist Morbus Fabry gekennzeichnet durch eine patientenindividuell sehr variable Ausprägung der Erkrankung, wobei auch die einzelnen Symptome in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen können [8].

Ziel einer Therapie des Morbus Fabry ist es, die Progression von Organmanifestationen zu verhindern, Beschwerden zu reduzieren, sowie die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenserwartung zu verlängern. Bereits entstandene Organschäden sind nicht reversibel, somit ist die Stabilisierung der Erkrankung vorrangiges therapeutisches Ziel, um eine weitere Verschlechterung der bereits bestehenden Symptome sowie das Auftreten neuer Symptome zu

verhindern oder hinauszuzögern (vgl. Ausführungen in Modul 3). Aufgrund der oft erst späten Diagnose des Morbus Fabry, und damit einhergehend einem Therapiebeginn im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, ist das Erreichen einer völligen Symptombefreiheit oft nicht möglich.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie BALANCE

In der nachfolgenden Tabelle 4-132 wird eine Zusammenfassung der Ergebnisse der zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa herangezogenen Endpunkte präsentiert. Der Zusatznutzen wird pro Endpunkt eingeschätzt. Die hierauf basierende Gesamtableitung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa folgt im anschließenden Abschnitt (ab Seite 230).

Tabelle 4-132: 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	–

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] (p-Wert ^{a)}) (Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- schein- lichkeit
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	–
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 ¹⁸	–
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 ¹⁸	–
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		

¹⁸ Auf Ebene des relevanten Effektschätzers RR liegen keine statistisch signifikanten Ereignisse vor, daher ist weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden für Pegunigalsidase alfa belegt.

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] (p-Wert ^{a)}) (Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahr- schein- lichkeit
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		
Gesamtrate moderate IRR _{2h}	RR = 0,12 [0,01; 1,02] OR = 0,10 [0,01; 0,98] RD = -0,14 [-0,29; 0,01] p = 0,0360		
Gesamtrate IRR _{24h} , milde IRR _{24h} , moderate IRR _{24h} , schwere IRR _{24h} , schwerwiegende IRR _{24h} , Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines IRR _{24h}	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; MSSI: Mainz Severity Score Index; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FCE: Fabry Clinical Event

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zVT bei der Langzeittherapie von erwachsenen Patient*innen mit Morbus Fabry wurde im vorliegenden Dossier die Studie BALANCE dargestellt. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie lässt sich der Zusatznutzen im Einzelnen wie folgt begründen:

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

In der Nutzendimension Morbidität wurde der Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa anhand von insgesamt fünf verschiedenen Endpunkten bewertet, deren Ergebnisse nachfolgend einzeln zusammengefasst werden.

Veränderung der Krankheitsschwere (gemessen anhand des MSSI)

Die mittels des Mainz Severity Score Index (MSSI) erfasste Krankheitsschwere ist unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa zu Studienende im Vergleich zum Ausgangswert zu Baseline signifikant stärker reduziert als unter Behandlung mit Agalsidase beta (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1). So lässt sich im Studienverlauf zwischen den beiden Behandlungsarmen eine gegensätzliche Entwicklung beobachten: Während bei den Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa vor allem zum Studienende im Mittel ein niedrigerer MSSI-Gesamtscore als zu Baseline ermittelt wurde, steigt bei den Patient*innen unter Therapie mit Agalsidase beta der Score zum Studienende hin an. Daraus resultiert am Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied in der Differenz der Veränderung des MSSI-Scores gegenüber Baseline mit einem Vorteil für Pegunigalsidase alfa (Agalsidase beta vs. Pegunigalsidase alfa: LSMD = 4,11; $p = 0,0017$). Die zur Schätzung der Effektstärke berechnete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g bestätigt mit einem Wert von 0,82 (95%-KI = [0,29; 1,34]) die Relevanz des Effekts und lässt auf eine mindestens geringe Effektstärke schließen. Dieser Vorteil von Pegunigalsidase alfa in der Minderung der Krankheitsschwere ist zudem konsistent über alle vier einzelnen Symptomdomänen zu beobachten.

Darüber hinaus bestätigt sich in den verschiedenen durchgeführten Responderanalysen der Vorteil von Pegunigalsidase alfa in der Reduktion der Krankheitsschwere (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). So weisen am Studienende 52,2 % der Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa eine milde Krankheitsschwere gemäß MSSI-Score auf, während unter Behandlung mit Agalsidase beta nur 30,4 % der Patient*innen diese niedrigste Kategorie der Krankheitsschwere erreichen ($p = 0,1240$). Im Vergleich der Patient*innen, die zum Studienende eine Verbesserung der Krankheitsschwere um mindestens eine Kategorie erreicht haben, bestätigt sich dieser Vorteil für Pegunigalsidase alfa mit einem im Vergleich zu Agalsidase beta deutlich größeren Anteil an Patient*innen mit einer derartigen Verbesserung (18,2 % vs. 4,3 %; $p = 0,1491$). In der Gesamtschau zeigt sich somit für Pegunigalsidase alfa ein **statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in der Verbesserung der Krankheitsschwere** mit einer als gering einzustufenden Effektstärke. Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa erfahren also eine spürbare Verringerung der Belastung durch ihre Krankheit. Dies ist gerade bei einer progredienten Erkrankung wie Morbus Fabry von Bedeutung, da die Patient*innen bei derartigen Krankheiten grundsätzlich damit konfrontiert sind, dass sich ihr Gesundheitszustand und damit auch die Beeinträchtigung durch die Erkrankung kontinuierlich verschlechtert. Unter diesen Umständen eine Verbesserung der Krankheitsschwere zu erreichen

ist daher von besonderer Bedeutung für die Patient*innen, da es direkt zu einer Verbesserung bzw. Erleichterung des alltäglichen Lebens führt und indirekt mit einer langfristig günstigeren Prognose verbunden ist, wenn das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, aufgehalten oder sogar umgekehrt wird.

Schmerzen

Veränderung des Schmerzerlebens (gemessen anhand des BPI-SF)

Eines der frühesten und auch häufigsten und belastendsten Symptome des Morbus Fabry sind Schmerzen, die sowohl episodisch als auch chronisch auftreten und in Form sogenannter Schmerzkrisen sogar eine Hospitalisierung der Patient*innen erforderlich machen können. Dementsprechend wird auch in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Morbus Fabry die Schmerzlinderung im Rahmen der Reduktion der Beschwerden der Patient*innen in den Vordergrund gestellt [8]. Im Schmerzerleben der Patient*innen, das über die verschiedenen Fragen des BPI-SF-Fragebogens erfasst wurde, lässt sich in beiden Behandlungsarmen eine vergleichbare Entwicklung vom initialen Status bis zum Studienende beobachten. Dementsprechend ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1). Auch bei den verschiedenen durchgeführten Responderanalysen hinsichtlich einer Verminderung des Schmerzempfindens und der Beeinträchtigung durch den Schmerz bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2). In der Gesamtschau zeigt die Auswertung der Ergebnisse des BPI-SF-Fragebogens somit für Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ein vergleichbares Schmerzerleben wie für Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie.

Häufigkeit der Schmerzmitteleinnahme und Anzahl der unterschiedlichen eingenommenen Schmerzmittel

Eine Abnahme des Schmerzerlebens durch eine kausale Therapie kann zu einer verringerten Einnahme von Schmerzmitteln führen. Im Idealfall entfällt die Einnahme von Analgetika sogar vollständig. Daher lässt sich das tatsächliche Schmerzerleben der Patient*innen über die Häufigkeit der Anwendung von Schmerzmitteln erfassen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2.3). Bezüglich der Einnahme von Schmerzmitteln lassen sich zwischen den beiden Behandlungsarmen deutliche Unterschiede beobachten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Grundsätzlich konnte unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta ein mehr als doppelt so hoher Anteil der Patient*innen während des gesamten Studienverlaufs auf die Einnahme von Schmerzmitteln verzichten (26,9 % vs. 12,0 %; $p = 0,2396$). Bei ausschließlicher Betrachtung der Patient*innen, die zu Baseline keine Einnahme von Schmerzmitteln berichtet hatten, zeigt sich dieser Vorteil von Pegunigalsidase alfa ebenfalls, da in diesem Behandlungsarm deutlich mehr Patient*innen keine Schmerzmittel über den gesamten Studienverlauf benötigten als unter Behandlung mit Agalsidase beta (60,9 % vs. 37,5 %; $p = 0,4125$). Dies spiegelt sich auch in der mittleren Rate an Visiten wider, bei denen die Patient*innen keine Einnahme von Schmerzmitteln berichtet hatten. So liegt die Rate der Schmerzmittel-freien Visiten für Pegunigalsidase alfa statistisch signifikant um 24 % über der Rate der Patient*innen unter Agalsidase-beta-Behandlung (21,44 vs. 17,24 Visiten;

$p < 0,0001$). Daraus ergibt sich für Patient*innen im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa im Durchschnitt ein um 8 Wochen längerer Zeitraum, in dem keine Schmerzmittel eingenommen wurden. Dieser Vorteil für Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta bezüglich eines reduzierten Bedarfs an Schmerzmitteln zeigt sich tendenziell ebenfalls bei der durchschnittlichen Anzahl an eingenommenen verschiedenen Schmerzmitteln (1,94 vs. 2,48 Schmerzmittel; $p = 0,1298$).

In der Gesamtschau zeigen sich Vorteile für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa bezüglich einer Reduktion der Schmerzmitteleinnahme. Für die Rate der schmerzmittelfreien Visiten ergibt sich ein **statistisch signifikanter Vorteil in der Reduktion des Schmerzmittelbedarfs** für Pegunigalsidase alfa. Das Verhältnis der Raten wird analog zum Risk Ratio bzw. relativen Risiko zur Bestimmung eines Unterschiedes in der Häufigkeit des Auftretens von Ereignissen verwendet. Somit können zur Feststellung des Ausmaßes des Effekts ebenfalls die im IQWiG-Methodenpapier definierten Schwellenwerte für das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall herangezogen werden. Da bei der Rate der Visiten ohne berichtete Schmerzmitteleinnahme eine höhere Rate eine Verbesserung darstellt, müssen die Kehrwerte der definierten Schwellenwerte zur Beurteilung des Ausmaßes verwendet werden. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des Verhältnis der Raten liegt bei 1,17 und damit über dem Schwellenwert von 1,¹⁹ für die Ausmaßkategorie „gering“ für einen Effekt auf nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen [29]. Die bei den Patient*innen im Behandlungsarm mit Pegunigalsidase alfa beobachtete Reduktion bzw. der bei einem im Vergleich zu Agalsidase beta größeren Teil der Patient*innen erzielte Verzicht auf Schmerzmittel stellt aus langfristigen gesundheitlichen Gründen einen Vorteil für Patient*innen mit Morbus Fabry dar. Zum einen zeigt ein Teil der gerade bei Morbus Fabry oft verwendeten Schmerzmittel nephrotoxische Wirkung, die in Kombination mit der bei Morbus Fabry häufig vorkommenden fortschreitenden Niereninsuffizienz zu einem beschleunigten Verlust der Nierenfunktion führen kann. Darüber hinaus ist die Einnahme opioider Schmerzmittel mit einem gewissen Suchtrisiko verbunden, das weitreichende Folgen für das Leben der Patient*innen haben kann. Zum anderen wird durch diese bei Morbus Fabry oft bereits bestehende Niereninsuffizienz das Spektrum an verfügbaren Schmerzmitteln eingeschränkt, da gebräuchliche Schmerzmittel bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion oft nur in geringerer Dosierung oder gar nicht mehr eingesetzt werden dürfen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2.6). Da diese Schmerzmittel zum Teil jedoch rezeptfrei erhältlich sind ist nicht gesichert, dass betroffene Patient*innen nicht dennoch derartige Schmerzmittel einnehmen und somit Folgeschäden riskieren. Das Potential einer kausalen Therapie, den Schmerzmittelbedarf der Patient*innen zu reduzieren, stellt daher einen relevanten Vorteil für die Patient*innen dar.

Darüber hinaus fällt bei kombinierter Betrachtung der Ergebnisse der Endpunkte „Schmerz erleben“ und „Schmerzmitteleinnahme“ auf, dass die reduzierte Einnahme von Schmerzmitteln bei den Patient*innen unter Pegunigalsidase alfa nicht mit einem höheren selbstberichteten Schmerzerleben oder Beeinträchtigungen durch die Schmerzen einhergeht. Vielmehr berichten

¹⁹ Kehrwert des Schwellenwertes von 0,90 (d. h. 1/0,9) für die Ausmaßkategorie „gering“.

die Patient*innen in beiden Behandlungsarmen in gleichem Ausmaß über ihr Schmerzerleben, ohne statistisch signifikante Unterschiede. Die zumindest in Teilen statistisch signifikanten und über alle Analysen hinweg deutlich erkennbaren Vorteile von Pegunigalsidase alfa hinsichtlich einer Reduktion der eingenommenen Schmerzmittel lassen daher auf ein tatsächlich verringertes Schmerzerleben der Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta schließen. Der in Abschnitt 4.2.5.2.4.2.3 dargelegten Interpretation folgend erreichen demnach die Patient*innen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa mit reduzierter Schmerzmitteleinnahme ein Schmerzniveau, das unter Behandlung mit Agalsidase beta nur mit einer im Vergleich zu Pegunigalsidase alfa höheren medikamentösen Schmerztherapie erreicht wird. Insgesamt ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Pegunigalsidase alfa hinsichtlich der Vermeidung von Schmerzen.

Auftreten von FCE

Bezüglich des Auftretens von Fabry Clinical Events zeigt sich im Studienverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (17,3 % vs. 8,0 %; $p = 0,2639$) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Veränderung des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS)

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patient*innen, gemessen anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L Fragebogens, hielt sich im Verlauf der Studie BALANCE in beiden Behandlungsarmen durchgängig auf einem hohen Niveau, sodass sich zum Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6.1). Dementsprechend ergeben sich auch bei Betrachtung der Anteile an Patient*innen mit klinisch relevanter Verbesserung zum Studienende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6.2).

Veränderung der Nierenfunktion (gemessen anhand der eGFR)

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz sowie der in Abschnitt 4.2.5.2.4.2.6 dargelegten Relevanz für die Patient*innen wurde die Nierenfunktion anhand der eGFR gemessen und im Dossier dargestellt.

Ausgehend von den zu Baseline ermittelten Werten für den annualisierten Verlust der eGFR (eGFR-Slope) zeigt sich in beiden Behandlungsarmen am Studienende ein deutlich kleinerer negativer eGFR-Slope, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz wurde also in beiden Behandlungsarmen verlangsamt. Der Vergleich der mittleren eGFR-Slopes zwischen den beiden Behandlungsarmen im Rahmen der präspezifizierten Nicht-Unterlegenheitsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze für das Konfidenzintervall der Differenz der eGFR-Slopes wurde nicht überschritten, sodass damit die Nicht-Unterlegenheit von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta für diesen Wirksamkeits-Endpunkt belegt ist.

Veränderung der kardialen Hypertrophie gemessen anhand des LVMi

Aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz und des prognostischen Charakters für patientenrelevante Ereignisse wurde die Veränderung der kardialen Hypertrophie, gemessen anhand des linksventrikulären Massenindex (LVMi), ebenfalls im Dossier dargestellt.

Über den Studienverlauf zeigt sich in beiden Behandlungsarmen im Durchschnitt keine relevante Veränderung im LVMi, sodass sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergibt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Zwischenfazit

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 zu 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 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 (eGFR-Slope) sowie der kardialen Hypertrophie (LVMi) 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

In der Nutzendimension Sicherheit wurde der Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa anhand der Gesamtraten der UE, SUE, der schweren UE sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UE bewertet. Zusätzlich wurden für die Bewertung des Zusatznutzens Unterschiede zwischen UE,

SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT sowie infusionsbedingte Reaktionen (IRR) und die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) als UE von speziellem Interesse (UESI) herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Gesamtraten der UE zeigt sich im Vergleich der beiden Behandlungsarme in der Studie BALANCE kein signifikanter Unterschied, wobei tendenziell unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa etwas weniger Patient*innen von einem UE betroffen waren als unter Agalsidase beta (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1). Diese Tendenz zeigt sich noch etwas stärker in der Sensitivitätsanalyse, bei der krankheitsspezifische UE nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2).

Bei Betrachtung der UE auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3). Im Gegensatz dazu finden sich auf Ebene der „bevorzugten Begriffe“ (PT) drei statistisch signifikante Vorteile für Pegunigalsidase alfa. Bei den entsprechenden PT handelt es sich um „**Pruritus**“ aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sowie um die beiden PT „**Gastroenteritis**“ und „**Pharyngitis**“ aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Diese Ereignisse traten bei 12 % (Pruritus, Gastroenteritis) bzw. 16 % (Pharyngitis) der Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta auf; bei den Patient*innen unter Therapie mit Pegunigalsidase alfa hingegen gar nicht (Pruritus, Gastroenteritis) oder nur bei einer Person (Pharyngitis; entsprechend 1,9 %) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.3). Weder auf Ebene der SOC noch der PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Pegunigalsidase alfa.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der SUE unterscheiden sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1). Analog zur Gesamtrate der UE zeigt sich erneut, dass unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa tendenziell etwas weniger Patient*innen von SUE betroffen sind als unter Agalsidase beta. Auch in der Sensitivitätsanalyse der SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse bestätigt sich diese Tendenz (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2).

Bei der Auswertung der SUE auf Ebene der SOC und PT finden sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Beim Vergleich der Gesamtraten schwerer UE zwischen den beiden Behandlungsarmen findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1). Dies bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse der schweren UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.4).

Auf Ebene der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pegunigalsidase alfa für „**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**“, da derartige Ereignisse bei 12 % der Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta auftraten, aber nicht

unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.5). Grundsätzlich umfasst diese SOC verschiedene Ereignisse wie Atemnot, Atemversagen, Asthma, chronische Bronchitis und Lungenembolien. Zu beachten ist, dass bei dieser Analyse nur „schwere“ unerwünschte Ereignisse berücksichtigt wurden, d. h. UE mit einem Schweregrad von 3 oder höher nach CTCAE. Gemäß der Definition der CTCAE zeichnen sich UE mit einem Schweregrad der Stufe 3 dadurch aus, dass betroffene Personen durch dieses Ereignis in der Durchführung von alltäglichen Aktivitäten der Selbstfürsorge (bspw. Körperwäsche, Anziehen, Nahrungsaufnahme) eingeschränkt sind und eine Hospitalisierung erforderlich ist bzw. sich eine bestehende Hospitalisierung verlängert. Unter Berücksichtigung des mindestens als „schwer“ beurteilten Schweregrades der für die Auswertung berücksichtigten Ereignisse ergibt sich aus dem fehlenden Auftreten derartiger UE unter Pegunigalsidase alfa mit statistisch signifikanter Differenz zu Agalsidase beta ein Vorteil von relevanter Bedeutung für die Patient*innen. Darüber hinaus zeigt sich kein statistisch signifikanter Nachteil für Pegunigalsidase alfa auf Ebene der SOC. Auf Ebene der PT werden keine Vergleiche der Raten schwerer UE dargestellt, da die Ereignisse zu selten auftreten und daher die Schwellenwerte der Dossiervorlage für kein PT überschritten werden.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1). Zwei Patient*innen haben die Therapie während der Studie abgebrochen; diese beiden Abbrüche traten unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa auf, wobei in einem Fall eine gegen den Wirkstoff gerichtete Hypersensitivitätsreaktion auftrat und im zweiten Fall eine terminale Niereninsuffizienz erreicht wurde, die eine Nierentransplantation erforderlich machte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.6).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Unter Berücksichtigung der in jedem Behandlungsarm insgesamt durchgeführten Infusionen zeigt sich für Pegunigalsidase alfa ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich einer geringeren **Häufigkeit des Auftretens von IRR** (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.7.1). Dies trifft sowohl auf IRR zu, die innerhalb von 2 Stunden (IRR_{2h}) als auch auf IRR, die innerhalb von 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auftreten²⁰ (IRR_{24h}). So liegt das Verhältnis der IRR-Raten von Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta bei 0,13 (IRR_{2h}) bzw. 0,23 (IRR_{24h}), jeweils mit einem p-Wert $< 0,0001$. Das Verhältnis der Raten wird, wie bereits erwähnt, analog zum Risk Ratio bzw. relativen Risiko zur Bestimmung eines Unterschiedes in der Häufigkeit des Auftretens von Krankheitsereignissen verwendet. Somit können zur Feststellung des Ausmaßes des Effekts ebenfalls die im IQWiG-Methodenpapier definierten Schwellenwerte für das 2-seitige 95%-Konfidenzintervall herangezogen werden. Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Rate Ratio liegt bei 0,24 (IRR_{2h}) bzw. 0,36 (IRR_{24h}) und damit unterhalb des Schwellenwertes von 0,80 für die Ausmaßkategorie „**beträchtlich**“ für einen Effekt auf nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome bzw. Folgekomplikationen und

²⁰ Dies schließt IRR ein, die während des Zeitraums der Infusion auftreten.

Nebenwirkungen [29]. Unter Bezugnahme auf § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV kann aus dem beobachteten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ein beträchtlicher Zusatznutzen in Form einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (d. h. andere als schwerwiegende Nebenwirkungen) abgeleitet werden.

Betrachtet man den Anteil der Patient*innen mit mindestens einer IRR zeigt sich bei den **IRR_{2h} mit einem moderaten Schweregrad** ein statistisch signifikanter Vorteil für Pegunigalsidase alfa, da bei nur einer mit Pegunigalsidase alfa behandelten Person ein derartiges Ereignis auftrat (entsprechend 1,9 %), unter Agalsidase beta jedoch bei 16 % der Patient*innen ($p = 0,0360$). Bei den moderaten IRR_{24h} findet sich ebenfalls dieser Trend, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Aus den beobachteten statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten einer Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ergeben sich für Patient*innen mit Morbus Fabry mehrere relevante Vorteile. Da es sich bei Morbus Fabry um eine chronische Erkrankung handelt, die für einen Großteil der Patient*innen eine dauerhafte Therapie in Form regelmäßiger Infusionen erfordert, ist die Häufigkeit des Auftretens von infusionsbedingten Reaktionen insofern bedeutsam, als dass bei jeder Infusion erneut das Risiko besteht, eine entsprechende Reaktion zu erleben. Patient*innen sind also im Sinne einer bestmöglichen Wirksamkeit dazu angehalten, über einen möglichst langen Zeitraum ihre Therapie durchzuführen, was bereits in einem Zeitraum von 4 Jahren über 100 Infusionen zur Folge hat. Mit steigender Häufigkeit des Auftretens von IRR erhöht sich somit das Risiko, im Laufe der theoretisch lebenslang erforderlichen Behandlung eine oder mehrere IRR zu erleben. Neben den direkten Folgen einer IRR wie bspw. Juckreiz, Schwindel oder Kopfschmerzen für das Wohlbefinden der Patient*innen können auch schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen auftreten, die eine Unterbrechung der Infusion erforderlich machen können. Darüber hinaus kann das wiederholte Auftreten von IRR Anpassungen bei der Infusion erforderlich machen, also eine Verlangsamung der Infusionsrate und/oder die Gabe einer Prämedikation, um die IRR zu vermeiden oder abzuschwächen. Bedingt durch diese direkten Beeinträchtigungen des Wohlbefindens und die steigende Belastung einer verlängerten Infusion und/oder zusätzlichen Medikamentengabe besteht auch das Risiko, dass Patient*innen eine Therapie abbrechen, um das Auftreten weiterer IRR und/oder die Belastung durch die Infusion zu vermeiden. Vor diesem Hintergrund ist eine verringerte Häufigkeit des Auftretens von IRR nicht nur direkt relevant für die Erhaltung des Wohlbefindens der Patient*innen, sondern auch ein bedeutender Punkt zur Optimierung der Therapietreue der lebenslangen Infusionstherapie. Für diese beiden Punkte ist auch der verringerte Anteil an Patient*innen mit moderaten IRR_{2h} von Bedeutung. Gemäß der Definition der CTCAE gehen bereits moderate UE – und damit auch moderate IRR – mit einer Einschränkung der altersentsprechenden alltäglichen Aktivitäten einher. Von moderaten IRR betroffene Patient*innen werden also zeitweilig in ihrem regulären Alltag eingeschränkt. Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Pegunigalsidase alfa im Endpunkt IRR.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse – Anti-Drug-Antikörper

Der Anteil der Patient*innen mit gegen den Wirkstoff des jeweiligen Behandlungsarms gerichteten Antikörpern (ADA) ist in beiden Studienarmen zu Studienende nahezu gleich hoch

(siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.7.2). Im Gegensatz dazu ergibt sich bei gesonderter Betrachtung der Anteile der Patient*innen mit *neutralisierenden* ADA zum Studienende ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. So weisen unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa deutlich weniger Patient*innen derartige Antikörper auf, was sich in einer statistisch signifikanten Risikodifferenz widerspiegelt und einen Vorteil von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta darstellt (63,6 % vs. 100 %; $p = 0,2374$; $RD = -0,36$, 95%-KI = [-0,65; -0,08]).

Der zu Studienbeginn vergleichbar große Anteil an Patient*innen mit ADA verdeutlicht die grundlegende Problematik der Kreuzreaktivität der ADA zwischen den verschiedenen Enzymersatztherapien, da die Patient*innen vor Beginn der Studie noch nie mit Pegunigalsidase alfa behandelt wurden, die während ihrer vorherigen Behandlung mit Agalsidase beta gebildeten Antikörper jedoch ebenfalls an Pegunigalsidase alfa binden konnten. Im Verlauf der Studie sank jedoch unter Behandlung mit Pegunigalsidase alfa der Anteil der Patient*innen mit neutralisierenden ADA, was sich als eine Abschwächung der Reaktion des Immunsystems auf diesen neuen Wirkstoff interpretieren lässt, die so bei den Patient*innen unter Behandlung mit Agalsidase beta nicht beobachtet werden konnte. Es ist daher zu vermuten, dass alle Patient*innen von einem möglichst frühzeitigen Einsatz von Pegunigalsidase alfa profitieren würden. Mit einem verringerten Risiko für die Bildung von (neutralisierenden) ADA oder der Abschwächung bestehender ADA könnte so langfristig eine wirksame Enzymersatztherapie aufrechterhalten werden. Die Vermeidung bzw. Reduktion von (neutralisierenden) ADA haben somit mittelfristig eine direkte Auswirkung auf die Progression der Erkrankung und folglich auch auf den Alltag und die Lebenserwartung der Patient*innen.

Zwischenfazit

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 therapie relevanten 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 Visiten keine Schmerzmittel 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, da sie ein mit den Patient*innen unter Agalsidase-beta-Therapie vergleichbares Schmerzniveau berichten, dabei jedoch deutlich häufiger auf die Einnahme von Schmerzmitteln verzichten können. 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 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 Morbus-Fabry-Patient*innen eingeschränkt ist. Ein reduzierter Schmerzmittelbedarf ist daher von doppeltem Vorteil für die Zielpopulation. 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. Besondere Vorteile von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zVT Agalsidase beta ergeben sich einerseits durch die statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitsschwere und den signifikanten Vorteil bei der Rate der Visiten ohne Schmerzmitteleinnahme sowie andererseits durch die statistisch signifikante Reduktion der Häufigkeit des Auftretens der infusionsbedingten Reaktionen. In keinem Endpunkt der untersuchten Nutzendimensionen zeigt Pegunigalsidase alfa statistisch signifikante Nachteile gegenüber der zVT. 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 niedrigere Immunogenität von Pegunigalsidase alfa reduziert das Risiko der Induktion von (neutralisierenden) ADA, sodass die langfristige Wirksamkeit der Therapie nicht durch ADA beeinträchtigt werden sollte.

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.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase)	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-200 - VERTRAULICH.
2. Amicus Therapeutics Europe Ltd. (2016): Galafold 123 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Takeda Pharmaceuticals International AG (2001): Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Sanofi B.V. (2001): Fabrazyme 35 mg Fabrazyme 5 mg; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Chiesi Farmaceutici Sp.A. (2023): Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Koto Y, Yamashita W, Lee Y, Hadano N, Kokubu C, Sakai N (2022): Development and validation of a disease-specific quality of life scale for adult patients with Fabry disease in Japan. *J Patient Rep Outcomes*; 6(1):115.
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1994): The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions E1 (ICH Harmonised Tripartite Guideline). [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.gmp-navigator.com/guidelines/gmp-guideline/ich-e1-clinical-safety-for-drugs-used-in-long-term-treatment>.

8. Üçeyler N. et al. (2022): Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie (In: Deutscher Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.)). [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://dgn.org/leitlinie/216>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18.12.2008, Zuletzt geändert am 20.04.2023. [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf.
10. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, et al. (2004): The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet*; 65(4):299-307.
11. Pietilä-Effati P, Söderström J, Saarinen JT, Löyttyniemi E, Kantola I (2022): Pulmonary manifestations and the effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry Disease with the p. Arg227Ter (p.R227*) mutation. *Mol Genet Genomic Med*; 10(5):e1915.
12. Riccio E, Zanfardino M, Ferreri L, Santoro C, Coccozza S, Capuano I, et al. (2020): Switch from enzyme replacement therapy to oral chaperone migalastat for treating fabry disease: real-life data. *Eur J Hum Genet*; 28(12):1662-8.
13. Rosa Neto NS, Bento JCB, Pereira RMR (2020): Depression, sleep disturbances, pain, disability and quality of LIFE in Brazilian Fabry disease patients. *Mol Genet Metab Rep*; 22:100547.
14. Gou P, Leng J, Cheng X, Zhang J (2023): Clinical evaluation, accurate diagnosis and treatment of four pedigrees with Fabry's disease. *Front Pediatr*; 11:1057014.
15. Atiskova Y, Wildner J, Spitzer MS, Aries C, Muschol N, Dulz S (2021): Retinal vessel tortuosity as a prognostic marker for disease severity in Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*; 16(1):485.
16. Rosa Neto NS, Bento JCB, Caparbo VF, Pereira RMR (2021): Increased Serum Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor Alpha Levels in Fabry Disease: Correlation with Disease Burden. *Clinics (Sao Paulo)*; 76:e2643.
17. Mauhin W, Benveniste O, Amelin D, Montagner C, Lamari F, Caillaud C, et al. (2020): Cornea verticillata and acroparesthesia efficiently discriminate clusters of severity in Fabry disease. *PLoS One*; 15(5):e0233460.
18. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu TR, Karabul N, Kalampoki V, et al. (2020): Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther*; 14:2149-58.
19. Morand O, Johnson J, Walter J, Atkinson L, Kline G, Frey A, et al. (2019): Symptoms and Quality of Life in Patients with Fabry Disease: Results from an International Patient Survey. *Adv Ther*; 36(10):2866-80.
20. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R (2005): Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*; 42(3):247-52.
21. Müntze J, Lau K, Cybulla M, Brand E, Cairns T, Lorenz L, et al. (2023): Patient reported quality of life and medication adherence in Fabry disease patients treated with migalastat: A prospective, multicenter study. *Mol Genet Metab*; 138(2):106981.

22. Cleeland CS (2009): The Brief Pain Inventory User Guide. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Burosumab (Neues Anwendungsgebiet: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 18 Jahre); Verfahrensnummer D-588. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7448/2021-04-15_AM-RL-XII_Burosumab_D-588_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant); Verfahrensnummer D-574. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7315/2021-02-18_AM-RL-XII_Alpelisib_D-574_TrG.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 1002 - Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Verfahrensnummer D-574. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3930/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alpelisib_D-574.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ixazomib (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason); Verfahrensnummer D-753. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8442/2022-04-21_AM-RL-XII_Ixazomib_D-753_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Migalastat; Verfahrensnummer D-225. [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4076/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Migalastat; Verfahrensnummer D-225. [Zugriff: 13.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1505/2016-06-01_Migalastat_D-225_Nutzenbewertung-G-BA.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 07.10.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
30. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. (2016): Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. CNS Neurosci Ther; 22(7):568-76.

31. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. (2018): Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*; 123(4):416-27.
32. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, et al. (2016): Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*; 119(1-2):151-9.
33. Weckmann G, Chenot, J.-F., Stracke, S. (2019): S3 Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. [Zugriff: 14.07.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf.
34. KDIGO (2013): Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*; 3(1):1-150.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)); Verfahrensnummer D-461. [Zugriff: 14.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz); Verfahrensnummer D-713. [Zugriff: 14.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Olipudase alfa; Verfahrensnummer D-869. [Zugriff: 18.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6133/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Olipudase-alfa_D-869.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib); Verfahrensnummer D-515. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie); Verfahrensnummer D-629. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2021-08-20_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629_TrG.pdf.

- [ba.de/downloads/40-268-7571/2021-06-03_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629_TrG.pdf](https://www.bfberg.de/downloads/40-268-7571/2021-06-03_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629_TrG.pdf).
40. bene-Arzneimittel GmbH (1982): ben-u-ron 500 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 41. AbZ-Pharma GmbH (1993): Ibuprofen 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 42. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. (2009): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*; 150(9):604-12.
 43. Germain DP (2010): Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*; 5:30.
 44. Linhart A, Paleček T (2021): Narrative review on Morbus Fabry: diagnosis and management of cardiac manifestations. *Cardiovasc Diagn Ther*; 11(2):650-60.
 45. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. (2015): Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*; 17(1):29.
 46. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM (2004): Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int*; 66(4):1589-95.
 47. Mauhin W, Lidove O, Amelin D, Lamari F, Caillaud C, Mingozi F, et al. (2018): Deep characterization of the anti-drug antibodies developed in Fabry disease patients, a prospective analysis from the French multicenter cohort FFABRY. *Orphanet J Rare Dis*; 13(1):127.
 48. Dingman R, Balu-Iyer SV (2019): Immunogenicity of Protein Pharmaceuticals. *J Pharm Sci*; 108(5):1637-54.
 49. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. (2018): Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*; 55(5):351-8.
 50. Lenders M, Brand E (2021): Mechanisms of Neutralizing Anti-drug Antibody Formation and Clinical Relevance on Therapeutic Efficacy of Enzyme Replacement Therapies in Fabry Disease. *Drugs*; 81(17):1969-81.
 51. Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. (2012): Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. *PLoS One*; 7(10):e47805.
 52. Tsukimura T, Tayama Y, Shiga T, Hirai K, Togawa T, Sakuraba H (2020): Anti-drug antibody formation in Japanese Fabry patients following enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep*; 25:100650.
 53. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E (2016): Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*; 27(1):256-64.
 54. Protalix Ltd. (2016): NCT02795676 - Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function (BALANCE) [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT02795676 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02795676>
 55. Protalix Ltd. (2016): 2016-000378-38 - A Randomized, Double blind, Active Control Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 compared to Agalsidase Beta on Renal Function in Patients with Fabry Disease Previously Treated With Agalsidase Beta

- [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000378-38
56. Protalix Ltd. (2016): NCT02795676 - Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function BALANCE Clinicaltrials.gov NCT02795676 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795676>
57. Protalix Ltd. (2016): EUCTR2016-000378-38-GB - Safety and effectiveness study comparing PRX-102 and Agalsidase Beta on Kidney function for patients with Fabry Disease who have previously been treated with Agalsidase Beta [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000378-38-GB>
58. Protalix Ltd. (2022): Clinical Study Report - Protocol PB-102-F20 - A Randomized, Double-blind, Active Control Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function in Patients with Fabry Disease Previously Treated with Agalsidase Beta (The BALANCE Study).
59. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid; Basic Search	
Datum der Suche	24.07.2023	
Zeitsegment	Embase <1974 to 2023 July 20>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [59]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pegunigal*.mp.	78
2	elfabrio.mp.	0
3	(PRX-102 or "PRX 102" or PRX102).mp.	29
4	1 or 2 or 3	83
5	random*.tw.	1953139
6	placebo*.mp.	521074
7	double-blind*.tw.	243154
8	5 or 6 or 7	2230359
9	4 and 8	9

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid; Basic Search	
Datum der Suche	24.07.2023	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to July 21, 2023>	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [59]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pegunigal*.mp.	8
2	elfabrio.mp.	0
3	(PRX-102 or "PRX 102" or PRX102).mp.	2
4	1 or 2 or 3	9
5	randomized controlled trial.pt.	596053
6	randomized.mp.	1014718
7	placebo.mp.	245213
8	5 or 6 or 7	1083814
9	4 and 8	0

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Ovid; Basic Search	
Datum der Suche	24.07.2023	
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <June 2023>	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	pegunigal*.mp.	7
2	elfabrio.mp.	0
3	(PRX-102 or "PRX 102" or PRX102).mp.	5
4	1 or 2 or 3	8

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	25.07.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	All Studies [Status] pegunigalsidase ²⁶ OR PRX-102 OR “PRX 102” OR PRX102 OR elfabrio [Other Terms]
Treffer	12

²⁶ Im Gegensatz zur Suchstrategie für die anderen Registerdatenbanken wurde hier keine Trunkierung verwendet, da bei trunkiertem Suchbegriff „pegunigal*“ nur 11 Treffer gefunden werden.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.07.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	pegunigal* OR PRX-102 OR "PRX 102" OR PRX102 OR elfabrio
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	25.07.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	pegunigal* OR PRX-102 OR "PRX 102" OR PRX102 OR elfabrio
Treffer	54 Einträge, 23 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT05710692	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2022): CLI-06657AA2-01 – Study to Evaluate the Safety, PK, PD, and Efficacy of PRX-102 in Japanese Patients With Fabry Disease (RISE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05710692	A5
2	NCT03614234	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2018): CLI-06657AA1-03 – Open Label Extension of 2 mg/kg Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) Every 4 Weeks in Adult Fabry Disease Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03614234	A5
3	NCT03566017	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2018): CLI-06657AA1-04 – Open Label Extension Study of 1 mg/kg Pegunigalsidase Alfa Every 2 Weeks in Patients With Fabry Disease https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03566017	A5
4	NCT03180840	Protalix (2017): PB-102-F50 – Safety, Efficacy, & PK of PRX-102 in Patients With Fabry Disease Administered Intravenously Every 4 Weeks (BRIGHT) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03180840	A2
5	NCT03018730	Protalix (2017): PB-102-F30 – Safety and Efficacy of PRX-102 in Patients With Fabry Disease Currently Treated With REPLAGAL® (Agalsidase Alfa) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03018730	A5
6	NCT02921620	Protalix (2016): PB-102-F10 – Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PRX-102 on Gastrointestinal Symptoms in Naïve Fabry Disease https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02921620	A3
7	NCT02795676	Protalix (2016): PB-102-F20 – Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function (BALANCE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02795676	E
8	NCT01981720	Protalix (2013): PB-102-F03 – Extension Study of PRX-102 for up to 60 Months https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01981720	A5

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
9	NCT01678898	Protalix (2012): PB-102-F01 & PB-102-F02 – Dose-ranging Study of PRX-102 in Adult Fabry Disease Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01678898	A5
10	NCT05186324	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2021): CLI-06657AA1-05 – Fabry Patient’s Experience of Pegunigalsidase Alfa Monthly Infusion (PEOPLE) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05186324	A5
11	NCT04552691	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2020): PB-102-F90 – Open-Label Expanded Access Treatment With Pegunigalsidase Alfa for Fabry Disease Patients https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04552691	A5
12	NCT02630901	Prothema Biosciences Limited (2015): PRX003-102 – Multiple Ascending Dose Study of PRX003 in Subjects With Psoriasis https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02630901	A1
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)			
13	2016-001318-11	Protalix (2017): PB-102-F30 – Safety and Efficacy of PRX-102 in Patients With Fabry Disease Currently Treated With REPLAGAL® (Agalsidase Alfa) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001318-11/results	A5
14	2016-000378-38	Protalix (2016): PB-102-F20 – A Randomized, Double blind, Active Control Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 compared to Agalsidase Beta on Renal Function in Patients with Fabry Disease Previously Treated With Agalsidase Beta https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000378-38/results	E
15	2013-002554-78	Protalix (2012): PB-102-F02 – An Extension of Phase 1/2, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Exploratory Efficacy Parameters of PRX-102 Administered by Intravenous Infusion Every 2 Weeks for 38 Weeks (9 Months) to Adult Fabry Patients https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002554-78/results	A5
16	2014-005544-18	Protalix (2013): PB-102-F03 – A Multi Center Extension Study of PRX-102 Administered by Intravenous Infusions Every 2 Weeks for 24 Months to Adult Fabry Patients https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005544-18/results	A5
17	2012-004786-40	Protalix (2012): PB-102-F01 – A Phase 1/2, Open Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Exploratory Efficacy Parameters of PRX-102 Administered by Intravenous Infusion Every 2 Weeks for 12 Weeks to Adult Fabry Patients https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004786-40/results	A5

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

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
18	2017-001528-23	Protalix (2017): PB-102-F50 – A Phase 3, Open Label, Switch Over Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of pegunigalsidase alfa (PRX-102) 2 mg/kg Administered by Intravenous Infusion Every 4 Weeks for 52 weeks in Patients with Fabry Disease Currently Treated with Enzyme Replacement Therapy; Fabrazyme® (agalsidase beta) or Replagal™ (agalsidase alfa) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001528-23/results	A5
19	2018-001148-67	Protalix (2018): PB-102-F60 – Open Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) in Patients With Fabry Disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001148-67	A5
20	2018-001947-30	Protalix (2019): PB-102-F51 – Open Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) 2 mg/kg Administered by Intravenous Infusion Every 4 Weeks in Patients with Fabry Disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001947-30	A5
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)			
21	NCT05710692	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2022): CLI-06657AA2-01 – Study to Evaluate the Safety, PK, PD, and Efficacy of PRX-102 in Japanese Patients With Fabry Disease (RISE) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05710692	A5
22	NCT05186324	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2021): CLI-06657AA1-05 – Fabry Patient's Experience of Pegunigalsidase Alfa Monthly Infusion (PEOPLE) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05186324	A5
23	EUCTR2018-001947-30 ²⁷	Protalix (2019): PB-102-F51 – Safety and Efficacy study assessing Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) Administered by Intravenous Infusion Every 4 Weeks in Patients With Fabry Disease https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001947-30-GB	A5
24	EUCTR2018-001148-67 ²⁸	Protalix (2018): PB-102-F60 – Safety and Efficacy study assessing Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) in Patients With Fabry Disease https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001148-67-ES	A5
25	NCT03614234	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2018): CLI-06657AA1-03 – Open Label Extension of 2 mg/kg Pegunigalsidase Alfa (PRX-102) Every 4 Weeks in Adult Fabry Disease Patients https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03614234	A5

²⁷ Insgesamt 3 Treffer unter dieser Registernummer: EUCR2018-001947-30-GB, EUCR2018-001947-30-DK, EUCR2018-001947-30-BE

²⁸ Insgesamt 3 Treffer unter dieser Registernummer: EUCR2018-001148-67-ES, EUCR2018-001148-67-CZ, EUCR2018-001148-67-GB

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
26	NCT03566017	Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2018): CLI-06657AA1-04 – Open Label Extension Study of 1 mg/kg Pegunigalsidase Alfa Every 2 Weeks in Patients With Fabry Disease https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566017	A5
27	EUCTR2017-001528-23	Protalix (2017): PB-102-F50 – Phase 3 Study of the Safety, Efficacy & PK of pegunigalsidase alfa (PRX-102) 2 mg/kg IV Administered Every 4 Weeks in Fabry Disease Patients (BRIGHT) https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001528-23-BE	A5
28	NCT03180840	Protalix (2017): PB-102-F50 – Safety, Efficacy, & PK of PRX-102 in Patients With Fabry Disease Administered Intravenously Every 4 Weeks https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03180840	A2
29	EUCTR2016-000378-38 ²⁹	Protalix (2016): PB-102-F20 – Safety and effectiveness study comparing PRX-102 and Agalsidase Beta on Kidney function for patients with Fabry Disease who have previously been treated with Agalsidase Beta https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000378-38-GB	E
30	NCT02921620	Protalix (2016): PB-102-F10 – Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PRX-102 on Gastrointestinal Symptoms in Naive Fabry Disease https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921620	A3
31	NCT02795676	Protalix (2016): PB-102-F20 – Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795676	E
32	RBR-97trz9	Protalix (2015): Study to evaluate the safety, tolerability and efficacy parameters of the drug PRX-102 https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-97trz9	A5
33	EUCTR2014-005544-18 ³⁰	Protalix (2013): PB-102-F03 – An Extension of the PB-102-F02 study with PRX-102 in adult patients with Fabry Disease https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005544-18-GB	A5
34	PER-036-14	Protalix (2014): A phase 1/2, open label, dose ranging study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and exploratory efficacy parameters of PRX-102 administered by intravenous infusion every 2 weeks for 12 weeks to adult patients https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-036-14	A5
35	NCT01981720	Protalix (2013): PB-102-F03 – Extension Study of PRX-102 for up to 60 Months https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981720	A5
36	NCT01769001	Protalix (2012): PB-102-F02 – An Extension of Phase 1/2, Open-Label, Dose Ranging Study of PRX-102 in Adult Fabry Patients https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769001	A5

²⁹ Insgesamt 2 Treffer unter dieser Registernummer: EUCR2016-000378-38-NL, EUCR2016-000378-38-GB

³⁰ Insgesamt 2 Treffer unter dieser Registernummer: EUCR2014-005544-18-GB, EUCR2014-005544-18-ES

Nr.	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
37	NCT01678898	Protalix (2012): PB-102-F01 & PB-102-F02 – Dose-ranging Study of PRX-102 in Adult Fabry Disease Patients https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678898	A5
<p>A1: Population nicht wie definiert A2: Prüfintervention nicht wie definiert A3: Vergleichstherapie nicht wie definiert A4: kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A5: keine Studie im RCT-Design oder Studiendauer < 6 Monate A6: keine Studienberichte, Primärstudien- oder ausführliche Ergebnisdarstellung im Studienregister verfügbar; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch E: eingeschlossen</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BALANCE

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel: <ul style="list-style-type: none"> • Beweis der Nicht-Unterlegenheit von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta bezüglich der Stabilisierung des annualisierten eGFR Slope Wichtigste sekundäre Studienziele: <ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte • Sicherheit • Pharmakokinetik
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie BALANCE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, parallele Studie mit zwei Studienarmen. Die Studie wurde in insgesamt 29 Zentren durchgeführt. Die Patient*innen wurden im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme mit Pegunigalsidase alfa (1 mg/kg Körpergewicht bei zweiwöchentlicher Infusion) bzw. Agalsidase beta (1 mg/kg Körpergewicht bei zweiwöchentlicher Infusion) aufgeteilt. Die Studiendauer betrug 104 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 4 (29. September 2016) <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit zum Re-Screening von Patient*innen implementiert • Messung von Tryptase im Falle einer Hypersensitivitätsreaktion implementiert • Messung von Cystatin C bei allen Visiten, bei denen auch Serumkreatinin gemessen wird, implementiert • Durchführung eines Hirn-MRI zu Baseline sowie Visite 27 und 53 implementiert • Verschiebung des Zeitpunkts für die Biomarkerbestimmung von Visite 6 auf Visite 4 Amendment 5 (14. Juli 2017) <ul style="list-style-type: none"> • Begrenzung des Anteils weiblicher Probandinnen auf maximal 50 %

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Einschlusskriteriums „eGFR_{CKD-Epi} von 40–90 mL/min/1,73 m²“ auf 40–120 mL/min/1,73 m² • Implementierung geschlechtsspezifischer Einschlusskriterien hinsichtlich der α-Galaktosidase-Aktivität • Änderung der Zeiträume zur Prüfung der Vitalzeichen während der Infusion auf alle 30 Minuten in der ersten Stunde, dann in 60-minütigem Abstand bis zum Ende der Beobachtungszeit • Ausschluss von Proband*innen im Falle einer progressiven oder schweren Hypersensitivität entfernt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Symptomatische erwachsene Morbus-Fabry-Patient*innen im Alter von 18–60 Jahren 2) Männer: Plasmatische und/oder leukozytäre α-Galaktosidase-Aktivität von < 30% des mittleren normalen Niveaus sowie mindestens eins der folgenden Merkmale einer Fabry-Erkrankung: <ol style="list-style-type: none"> i) Neuropathische Schmerzen ii) Cornea verticillata iii) Gruppenförmig auftretende Angiokeratome 3) Frauen: <ol style="list-style-type: none"> a) Mittels Gentest bestätigte, im Zusammenhang mit Morbus Fabry als pathogen anerkannte Mutation sowie mindestens eins der folgenden Merkmale einer Fabry-Erkrankung: <ol style="list-style-type: none"> i) Neuropathische Schmerzen ii) Cornea verticillata iii) Gruppenförmig auftretende Angiokeratome b) Alternativ im Fall einer neuartigen Mutation ein männlicher Verwandter ersten Grades mit Morbus Fabry und derselben Mutation sowie mindestens eins der folgenden Merkmale einer Fabry-Erkrankung: <ol style="list-style-type: none"> i) Neuropathische Schmerzen ii) Cornea verticillata iii) Gruppenförmig auftretende Angiokeratome 4) Screening-eGFR-Wert (gemäß CKD-EPI-Formel) von 40–120 mL/min/1,73 m² 5) Linearer Abfall des eGFR-Wertes von ≥ 2 mL/min/1,73 m²/Jahr, basierend auf mindestens 3 Serumkreatininmessungen innerhalb eines Jahres (Spanne von 9–18 Monaten inklusive der Messung beim Screening) 6) Behandlung mit Agalsidase beta (1 mg/kg Körpergewicht) mittels 2-wöchentlicher Infusion seit mindestens einem Jahr und mindestens 80%iger Dosisgabe innerhalb der letzten 6 Monate (d. h. mindestens 10,4 mg/kg Körpergewicht) 7) Zustimmung zur Anwendung einer medizinisch akzeptierten Verhütungsmethode mit Ausnahme der Zykluskontrolle von

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Probandinnen sowie Probanden mit Partnerinnen mit gebärfähigem Potenzial</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Historie einer anaphylaktischen oder Typ-1-Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Agalsidase beta 2) Als nicht-pathogen bekannte Fabry-Mutation (Polymorphismus) 3) Historie einer Nierendialyse oder -transplantation 4) Historie eines akuten Nierenversagens in den 12 Monaten vor dem Screening, inklusive spezifischer Nierenerkrankungen (bspw. akute interstitielle Nephritis, akute glomeruläre und vaskuläre Nierenerkrankungen), nicht-spezifischer Leiden (bspw. Ischämie, toxische Verletzungen) sowie extrarenalen Pathologien (bspw. prärenale Azotämie, akute postrenale obstruktive Nephropathie) 5) Beginn oder Dosierungsanpassung einer Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Inhibitor) oder Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening 6) Screening-eGFR-Wert von 91–120 mL/min/1,73 m² bei historischen eGFR-Werten von >120 mL/min/1,73 m² während der letzten 9–18 Monate vor dem Screening 7) Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) > 0,5 g/g und keine Behandlung mit ACE-Inhibitor oder ARB 8) Kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung 9) Herzinsuffizienz gemäß NYHA Klasse IV 10) Zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung 11) Historie einer Hypersensitivität gegenüber Gadolinium-Kontrastmittel, die nicht durch Prämedikation kontrolliert werden kann 12) Schwangere oder stillende Patientinnen sowie Patientinnen, die während des Studienzeitraums eine Schwangerschaft planen 13) Vorliegen eines medizinischen, emotionalen, verhaltensbezogenen oder psychologischen Leidens, das nach Ansicht des Prüfarztes und/oder medizinischen Monitors die Compliance der Patient*in mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigt
4b	Studienorganisation und Ort der Studierendurchführung	Weltweit in 12 Ländern mit 29 aktiven Zentren Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungsphase (104 Wochen):</p> <p>Randomisierung in die folgenden 2 Studienarme im Verhältnis 2:1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion im zweiwöchentlichen Abstand

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Agalsidase beta 1 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion im zweiwöchentlichen Abstand <p>Das Gesamtinfusionsvolumen wurde mit Kochsalzlösung (0,9% NaCl) entsprechend dem Körpergewicht der Patient*innen auf die folgenden Volumina eingestellt:</p> <p style="margin-left: 40px;">≤ 70 kg: 150 mL je Infusion 70–100 kg: 250 mL je Infusion ≥ 100 kg: 500 mL je Infusion</p> <p>Die initiale Infusionszeit für beide Wirkstoffe lag bei 3 Stunden, bei guter Verträglichkeit konnte die Infusionsdauer nach den ersten 3 Monaten graduell bis zu einer minimalen Dauer von 1,5 Stunden verkürzt werden. Eine Anpassung der individuellen Infusionsrate war jederzeit möglich, um auf Symptome oder andere Anzeichen einer Unverträglichkeit zu reagieren.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlauf der jährlichen Entwicklung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR-Slope) <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von eGFR (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung der UPCR-Kategorie (≤ 0,5 g/g; 0,5 < und < 1 g/g; ≥ 1 g/g) (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung des linksventrikulären Massenindex (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung in der Toleranz gegenüber körperlicher Belastung (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung im Plasma-lyso-Gb3 (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung im Urin-lyso-Gb3 (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung im Plasma-Gb3 (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung im Mainz Severity Score Index (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung in der Anwendung/Einnahme von Schmerzmitteln (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung im Schmerzempfinden und der Beeinträchtigung durch den Schmerz (erfasst mittels BPI-SF Fragebogen) (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung in der Lebensqualität (erfasst mittels EQ-5D-5L Fragebogen) (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline)

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Fabry Clinical Events (Auswahl verschiedener krankheitsspezifischer Ereignisse: Erstmaliges Auftreten einer initialen oder dauerhaften Dialyse (> 40 Tage), Nierentransplantation, Herzbedingter Tod, Herzinfarkt, erstmalige kongestive Herzinsuffizienz, Vorhof-flimmern, ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen einer fortschreitenden Herzerkrankung die einen Herzschrittmacher erfordert, Implantation eines Herzschrittmachers, Bypass-Operation, Erweiterung der Koronararterie, Implantation eines Defibrillators, Hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Todesfälle ohne kardiale Ursache) • Erreichen von therapeutischen Zielen hinsichtlich der Fabry-bedingten Niereninsuffizienz (Fabry-Nephropathie) <p>Pharmakokinetische Untersuchungen (nur für Teilpopulation der Patient*innen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{max}, C_{trough}, t_{max}, $t_{1/2}$, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, CL, V_z, λ_z <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) • Klinische Laborparameter (Hämatologie, Biochemie, Urinanalyse) • Vitalzeichen • Körperliche Untersuchungen • Elektrokardiogramm (EKG) • Behandlungsbegleitend entstehende Anti-Drug-Antikörper • Einsatz medikamentöser Vorbehandlung vor der Infusion
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Fallzahl beruhte auf folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keinen Unterschied im Verlauf der jährlichen Entwicklung der eGFR (Nicht-Unterlegenheit von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta); die tatsächliche Differenz zwischen beiden Behandlungen wurde auf 1,1 ml/min/1,73 m²/Jahr geschätzt (Vorteil für Pegunigalsidase alfa) mit einer Standardabweichung von 1,5 ml/min/1,73 m²/Jahr in beiden Behandlungsarmen • Festlegung der Nicht-Unterlegenheitsgrenze auf -3,0 ml/min/1,73 m²/Jahr (Nachteil für Pegunigalsidase alfa) • Test auf Nicht-Unterlegenheit mittels eines einseitigen t-Tests mit α-Fehlerniveau von 0,025 und mindestens 90 % Power <p>Bei der gewählten 2:1 Randomisierung ergab sich eine Fallzahl von 66 Patient*innen. Nach Berücksichtigung einer erwarteten Dropout-</p>

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		Quote von 15 % stieg die benötigte Fallzahl auf 78 Patient*innen (ca. 52 Patient*innen für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa und ca. 26 Patient*innen für die Behandlung mit Agalsidase beta).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Nach der Hälfte der Studiendauer, zum Zeitpunkt Woche 52, wurde eine separate Interimsanalyse durchgeführt. Analog zur finalen Analyse war das Ziel der Interimsanalyse der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta im Hinblick auf die Wirksamkeit gemessen am Unterschied im Verlauf der jährlichen Entwicklung der eGFR.</p> <p>Folgende Gründe führten zu einem Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 Toxizitätsereignisse der Stufe 3 oder 1 \geq Toxizitätsereignis der Stufe 4 gemäß CTCAE, das vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurde • Auftreten einer progressiven Hypersensitivität oder einer schweren Hypersensitivität, die nicht durch eine medikamentöse Vorbehandlung gemildert werden konnte • Wunsch der Patient*in • Einschätzung des Prüfarztes, dass die Fortführung der Behandlung nicht im Interesse der Patient*in war und/oder die Compliance der Patient*in nicht mehr gewährleistet war
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patient*innen wurden mit einer fixen Blockrandomisierung randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patient*innen wurden mittels einer fixen Block-Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Die Randomisierung wurde in das Target e*CRF®-System aufgenommen.</p> <p>Die Randomisierung wurde bezüglich der UPCR-Kategorie zu Baseline (< 1 g/g vs. ≥ 1 g/g) stratifiziert. Für jedes Stratum wurde eine Randomisierungsliste im gewünschten 2:1 Verhältnis erstellt. Die Blockgröße betrug 3.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Für das Screening wurde allen Teilnehmer*innen eine eindeutige Screeningnummer zugewiesen, die nach Bestätigung der Eignung für die Studie durch eine neue, eindeutige Randomisierungs-ID-Nummer ersetzt wurde.</p> <p>Die Patient*innen sowie alle direkt an der Durchführung der Studie beteiligten Personen wurden in Bezug auf die Behandlung verblindet. Die Pharmazeut*innen, die die Studienmedikation zubereiteten, erhielten unverblindeten Zugang zum Target e*CRF®-System. Zusätzlich waren die Arzneimittelverantwortlichen ebenfalls unverblindet.</p>

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patient*innen wurden im Vorfeld des Screenings in das Target e*CRF [®] -System aufgenommen. Über dieses System wurde die Randomisierung der Patienten durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet</p> <p>Da Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta Unterschiede in der Verpackung und dem Aussehen aufweisen, wurden die individuellen Infusionslösungen von unverblindeten Pharmazeut*innen oder entsprechend geschultem Personal vor Ort zubereitet. Somit konnten für die tatsächliche Verabreichung der Arzneimittel identisch aussehende Infusionsbeutel mit verblindeter Kennzeichnung verwendet werden. Sowohl die Patient*innen als auch das die Behandlung durchführende Personal waren somit bezüglich der Behandlung verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In beiden Behandlungsarmen erfolgte die Verabreichung der Wirkstoffe mittels intravenöser Infusion. Die individuellen Infusionslösungen wurden in identisch aussehende Infusionsbeutel mit verblindeter Beschriftung abgefüllt, sodass die Interventionen äußerlich nicht unterscheidbar waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen:</p> <p>Intention-to-Treat Population (ITT) Diese Population wurde definiert als alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis (vollständig oder teilweise) der Studienbehandlung erhalten haben. Grundlage der Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme war der ursprünglich zugewiesene Behandlungsarm. Die ITT-Population bildet den primären Datensatz für die Auswertung aller Wirksamkeitsendpunkte, insbesondere für den primären Endpunkt.</p> <p>Per-Protocol Population (PP) Diese Population wurde definiert als alle Personen der ITT-Population, die mindestens 24 Monate Behandlungsdauer mit einer Compliance von $\geq 80\%$ erreicht haben. Außerdem durften die Personen bis zum Zeitpunkt des Database Lock keine schweren Protokollverstöße aufweisen, die einen Einfluss auf den primären Endpunkt haben könnten.</p>

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei einer Nicht-Unterlegenheitsstudie sollten die PP- und ITT-Population gemeinsam für die Interpretation der Studienergebnisse herangezogen werden, daher wurde die PP-Population für die Auswertung des primären Endpunkts sowie für Sensitivitätsanalysen und weitere Untersuchungen verwendet.</p> <p>Safety-Population</p> <p>Diese Population wurde definiert als alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis (vollständig oder teilweise) der Studienbehandlung erhalten haben. Grundlage der Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme war die tatsächlich erhaltene Behandlung. Die Safety-Population bildet den Datensatz für die Analysen zu allen Sicherheitsendpunkten.</p> <p>Für die stetigen Variablen wurden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, der Standardfehler, die Spanne sowie Minimum und Maximum berechnet. Für kategoriale Variablen wurden die Anzahl der Werte und der Prozentsatz in jeder Kategorie berechnet.</p> <p>Die Analysen wurden mit SAS Version 9.4 durchgeführt.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Für die Analyse des primären Endpunkts wurden insgesamt 4 verschiedene statistische Ansätze verfolgt. Ausgehend von einem longitudinalen gemischten Modell wurden ein Random-Intercept und ein Random-Intercept-Random-Slope-Modell erstellt. Alternativ dazu wurden auf Grundlage eines zweistufigen Ansatzes ebenfalls zwei verschiedene Modelle gerechnet, wobei in beiden Fällen die erste Stufe die Schätzung individueller Verläufe mittels linearer Regression beinhaltete. In der zweiten Stufe unterschieden sich die beiden Modelle und es wurde entweder eine ANCOVA oder eine Quantilsregression für den Vergleich der medianen Verläufe angewendet. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt wurde zudem für die Auswertung mittels des zweistufigen Modells mit Quantilsregression zusätzlich die Stratifizierung anhand der UPCR-Kategorie zu Baseline berücksichtigt.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von eGFR (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Modellierung der Veränderung ggü. Baseline mittels MMRM-Analyse; Berechnung der Within-Patient-Korrelation mittels a) unstrukturierter Kovarianzstruktur, b) heterogener Toeplitz-Struktur, c) homogener Toeplitz-Struktur oder d) zusammengesetzter symmetrischer Struktur (Test der verschiedenen Optionen in aufsteigender Reihenfolge bis zum Erreichen eines stabilen Modells) • Veränderung der UPCR-Kategorie (≤ 0.5 g/g; $0.5 <$ und < 1 g/g; ≥ 1 g/g) (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Berechnung der absoluten und relativen Anteile an Patient*innen in den einzelnen Kategorien und Darstellung in einer Shift-Table

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des linksventrikulären Massenindex (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Berechnung des 95 %-KI für die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich der Veränderung ggü. Baseline; separate Auswertung für Patient*innen mit bzw. ohne Hypertrophie bei Baseline (Grenze für Hypertrophie bei 91 bzw. 77 g/m² für Männer respektive Frauen) • Veränderung in der Toleranz gegenüber körperlicher Belastung (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Qualitative Auswertung der Symptome und des Gesamtergebnisses inklusive Shift-Table für das Gesamtergebnis • Veränderung im Plasma-lyso-Gb3 (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Modellierung der Veränderung ggü. Baseline mittels MMRM-Analyse unter Verwendung logarithmierter Werte; Berechnung der Within-Patient-Korrelation mittels a) unstrukturierter Kovarianzstruktur, b) heterogener Toeplitz-Struktur, c) homogener Toeplitz-Struktur oder d) zusammengesetzter symmetrischer Struktur (Test der verschiedenen Optionen in aufsteigender Reihenfolge bis zum Erreichen eines stabilen Modells); Berechnung des 95 %-KI für die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen inklusive p-Wert (zweiseitiger Test); Berechnung des 95 %-KI für die adjustierten Mittelwerte aus der MMRM-Analyse für die Veränderung ggü. Baseline • Veränderung im Plasma-Gb3 und Urin-lyso-Gb3 (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Berechnung des 95 %-KI für die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen für die (absolute und relative) Veränderung ggü. Baseline • Veränderung im Mainz Severity Score Index (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Berechnung des 95 %-KI für die Veränderung ggü. Baseline; Darstellung der Veränderung Anteile der Patient*innen in drei definierten Kategorien (MSSI Score (Gesamtscore) < 20 / 20 ≤ und ≤ 40 / > 40) in einer Shift-Table • Veränderung in der Anwendung/Einnahme von Schmerzmitteln (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Veränderung im Schmerzempfinden und der Beeinträchtigung durch den Schmerz (erfasst mittels BPI-SF Fragebogen) (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline): Berechnung des 95 %-KI für die Veränderung ggü. Baseline sowie des 95 %-KI für die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen; Berechnung der absoluten und relativen Anteile an Patient*innen mit a) unverändertem oder vermindertem durchschnittlichen Schmerzniveau bzw. b) erhöhtem Schmerzniveau ggü. Baseline

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in der Lebensqualität (erfasst mittels EQ-5D-5L Fragebogen) (alle Untersuchungszeitpunkte im Vergleich zur Baseline) • Anzahl von Fabry Clinical Events (Auswahl verschiedener krankheitsspezifischer Ereignisse: Erstmaliges Auftreten einer initialen oder dauerhaften Dialyse (> 40 Tage), Nierentransplantation, Herzbedingter Tod, Herzinfarkt, erstmalige kongestive Herzinsuffizienz, Vorhof-flimmern, ventrikuläre Tachykardie, Anzeichen einer fortschreitenden Herzerkrankung die einen Herzschrittmacher erfordert, Implantation eines Herzschrittmachers, Bypass-Operation, Erweiterung der Koronararterie, Implantation eines Defibrillators, Hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Todesfälle ohne kardiale Ursache) • Erreichen von therapeutischen Zielen hinsichtlich der Fabry-bedingten Niereninsuffizienz (Fabry-Nephropathie): Berechnung der absoluten und relativen Anteile an Patient*innen, die ihr therapeutisches Ziel erreicht haben; Berechnung des 95 % Clopper-Pearson-KI für die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich/weiblich) • Anti-Drug-Antikörper-Status zu Baseline (positiv/negativ) • Klassifikation der Fabry-Erkrankung (klassisch/nicht-klassisch) • eGFR zu Baseline (≤ 60 / $60 <$ und ≤ 90 / > 90 mL/min/1,73m²) • Jährliche Entwicklung des eGFR-Slopes (≤ -5 mL/min/1,73 m²/Jahr / > -5 mL/min/1,73 m²/Jahr) • Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblockern (ja/nein) • Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Andere) • UPCR-Kategorie (≤ 0.5 g/g / $0.5 <$ und < 1 g/g / ≥ 1 g/g)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^{a)}	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gesamtzahl randomisierte Studienteilnehmer*innen: N = 78 a) Interventionsgruppe Pegunigalsidase alfa: N = 53 Vergleichsgruppe Agalsidase beta: N = 25 b) Behandelt: Interventionsgruppe Pegunigalsidase alfa: N = 52 Vergleichsgruppe Agalsidase beta: N = 25 104-wöchige Behandlung abgeschlossen: Interventionsgruppe Pegunigalsidase alfa: N = 48 Vergleichsgruppe Agalsidase beta: N = 24 c) Alle behandelten Patient*innen (ITT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Pegunigalsidase-alfa-Gruppe (N = 53):</u> Patient*innen mit vorzeitigem Studienabbruch vor erster Gabe der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • N = 1, aus dem folgendem Grund: <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einwilligung: 1 Patient*innen mit vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation nach erster Gabe der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • N = 4, aus den folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einwilligung: 2 ○ Unerwünschtes Ereignis: 2 <u>Agalsidase-beta-Gruppe (N = 25):</u> Patient*innen mit vorzeitigem Abbruch der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> • N = 1, aus den folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einwilligung: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste*r Patient*in, erste Einwilligung zur Studienteilnahme: 22.08.2016 Letzte*r Patient*in, letzte Untersuchung: 12.10.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a) nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

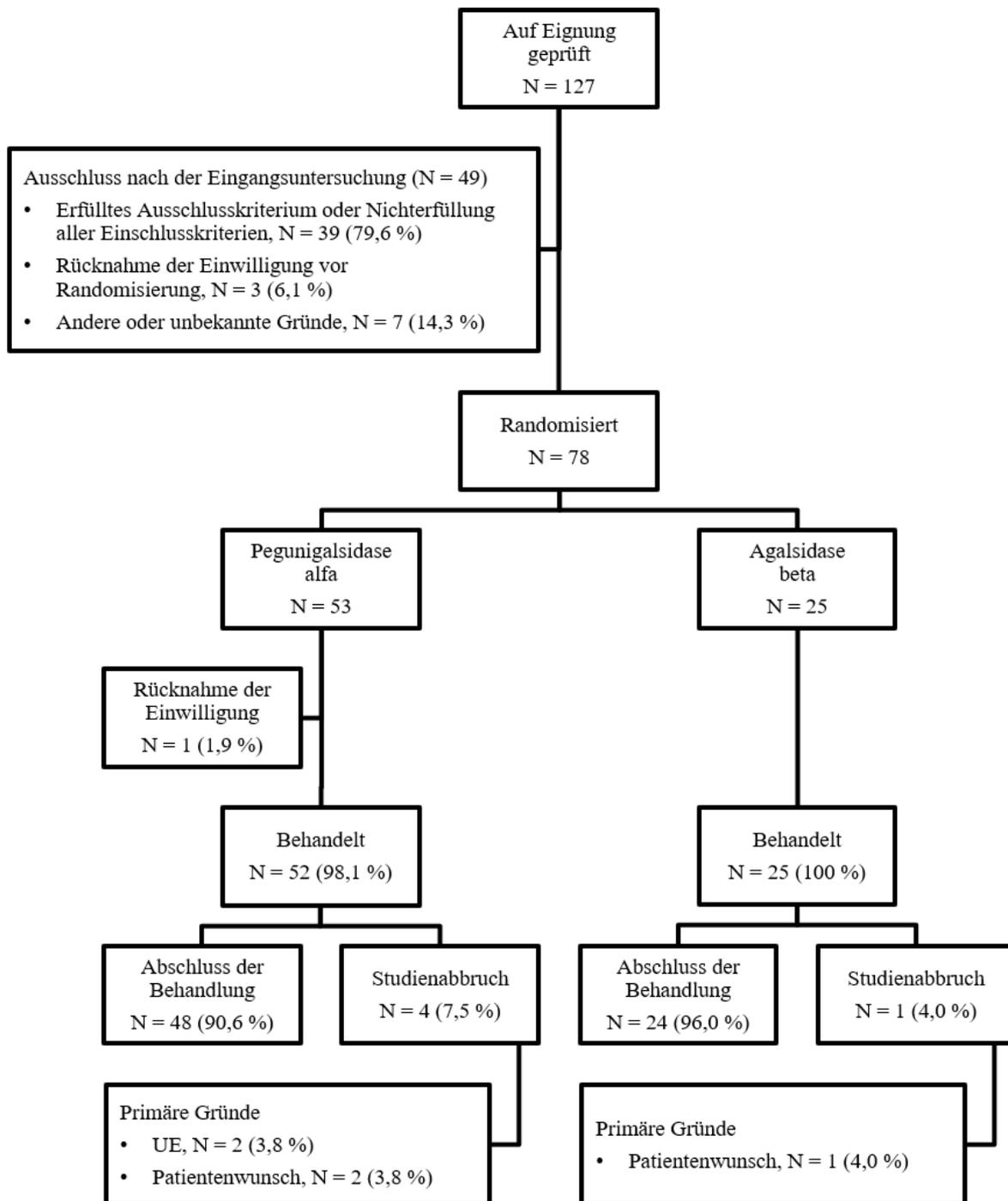


Abbildung 4-26: Darstellung des Patientenflusses der Studie BALANCE gemäß CONSORT

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BALANCE

Studie: BALANCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Version 1.0 Report Date: 22.07.2022	A
Clinical Study Protocol Version 5 Report Date: 14.07.2017	B
Statistical Analysis Plan for Final Analysis Version 2.0 Date: 27.06.2022	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Patient*innen wurden mittels einer fixen Block-Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme verteilt. (B)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungsliste wurde in das Target e*CRF-System überführt. Für jede als für die Studie geeignete Patient*in wurde eine Subject-Randomization-ID-Nummer generiert. Nur die Pharmazeut*innen, die die Studienmedikation vorbereiteten, hatten unverblindeten Zugriff auf das e*CRF-System. Das restliche Prüfpersonal, die Patient*innen und jegliche sonstige Personen hatten keinen unverblindeten Zugang zum e*CRF-System. (B)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta Unterschiede in der Verpackung und dem Aufsehen aufweisen, wurden die individuellen Infusionslösungen von unverblindeten Pharmazeut*innen oder entsprechend geschultem Personal vor Ort zubereitet. Somit konnten die für die tatsächliche Verabreichung der Studienmedikation identisch aussehende Infusionsbeutel mit verblindeter Kennzeichnung verwendet werden. Sowohl die Patient*innen als auch das die Behandlung durchführende Personal waren somit bezüglich der Behandlung verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta Unterschiede in der Verpackung und dem Aufsehen aufweisen, wurden die individuellen Infusionslösungen von unverblindeten Pharmazeut*innen oder entsprechend geschultem Personal vor Ort zubereitet. Somit konnten die für die tatsächliche Verabreichung der Studienmedikation identisch aussehende Infusionsbeutel mit verblindeter Kennzeichnung verwendet werden. Sowohl die Patient*innen als auch das die Behandlung durchführende Personal waren somit bezüglich der Behandlung verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der geplante Endpunkt zur körperlichen Belastbarkeit wurde aufgrund der niedrigen Rate an durchgeführten Untersuchungen nicht berichtet. Grund für die niedrige Rate an Untersuchungen war die COVID-19-Pandemie, die verschiedene Schutzmaßnahmen zur Eindämmung der Krankheitsausbreitung zur Folge hatte, wodurch die geplante Untersuchung bei einem signifikanten Teil der Studienpopulation nicht durchgeführt werden konnte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BALANCE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie. Die Randomisierungsliste wurde mittels einer fixen Blockrandomisierung mit einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 erzeugt und in das e*CRF-System überführt, welches den in die Studie rekrutierten Patient*innen automatisiert eine Subject-Randomization-ID-Nummer zuwies und somit die Zuteilung auf einen der beiden Behandlungsarme in verblindeter Form durchführte. Die Zubereitung der Infusionslösungen für die Studienmedikation wurde von unverblindetem Personal durchgeführt. Die in identischen Infusionsbeuteln mit verblindeter Kennzeichnung abgefüllten Infusionslösungen wurden dem Behandlungspersonal zur Verfügung gestellt, sodass sowohl das Studienpersonal als auch die Patient*innen für die Behandlung verblindet waren. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte nach dem ITT-Prinzip, es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die auf ein hohes Verzerrungspotential hinweisen. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein niedriges Verzerrungspotential.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Schmerzmitteleinnahme**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Behandlungsarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung der eingenommenen Schmerzmittel beruhte auf den Aussagen der Patient*innen, die ebenso wie die Endpunkterheber gegenüber der Intervention verblindet waren. Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Schmerzfragebogen BPI-SF**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Behandlungsarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Schmerzerlebens sowie der Beeinträchtigung verschiedener Lebensaspekte durch den Schmerz mittels des BPI-SF-Fragebogens erfolgte durch die Patient*innen selbst, die gegenüber der Intervention verblindet waren.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Mainz Severity Score Index

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Behandlungsarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung der Krankheitsschwere mittels des MSSI erfolgte durch gegenüber der Behandlung verblindete Prüfer*innen.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Fabry Clinical Events

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Behandlungsarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung von krankheitsspezifischen Ereignissen, die als Fabry Clinical Events kategorisiert wurden, erfolgte auf Grundlage der berichteten unerwünschten Ereignisse und beruhte somit auf den Aussagen der Patient*innen sowie auf Beobachtungen des Prüfpersonals; sowohl die Patient*innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Gesundheitsfragebogen EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Studienarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung des Gesundheitszustandes anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens erfolgt durch die Patient*innen selbst, die gegenüber der Intervention verblindet waren.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Studienarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der eGFR handelt es sich um einen quantitativ eindeutig und objektiv messbaren Parameter, darüber hinaus war das Prüfpersonal als Endpunkterheber gegenüber der Behandlung der Patient*innen verblindet. Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: Linksventrikulärer Massenindex

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Studienarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem linksventrikulären Massenindex handelt es sich um einen quantitativ eindeutig und objektiv messbaren Parameter, darüber hinaus war das Prüfpersonal als Endpunkterheber gegenüber der Behandlung der Patient*innen verblindet. Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber*innen waren in beiden Studienarmen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse beruhte auf den Aussagen der Patient*innen sowie auf Beobachtungen des Prüfpersonals. Sowohl die Patient*innen als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet.

Die ADA als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind im Gegensatz zu den restlichen unerwünschten Ereignissen eindeutig und objektiv qualitativ und quantitativ messbar. Das Prüfpersonal als Endpunkterheber war gegenüber der Behandlung der Patient*innen verblindet.

Weiterhin erfolgte die Analyse dieses Endpunkts anhand des ITT-Prinzips, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts und es fanden sich keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen hätten führen können.

Anhang 4-G: Ergebnisse des Interim-Datenschnitts sowie Subgruppenanalysen

Eine Gesamtdarstellung aller durchgeführten Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionsterm sowie der Ergebnisse des Interim-Datenschnitts zu Woche 52 für die Studie BALANCE findet sich im separaten Dokument 2023-10-01_Modul4A_Pegunigalsidase alfa_Anhang4-G.pdf. Ebenfalls im Anhang 4-G abgelegt ist die Übersicht der für die Beurteilung der Krankheitsschwere gemäß MSSI berücksichtigten Symptome (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.2.1).