

# Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-95

Version: 1.0

Stand: 22.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1694

DOI: 10.60584/A23-95

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.09.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-95

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-95>

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-95>.

### **Schlagwörter**

Pegunigalsidase alfa, Fabry-Krankheit, Nutzenbewertung, NCT02795676

### **Keywords**

Pegunigalsidase alfa, Fabry Disease, Benefit Assessment, NCT02795676

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Markus Ebke, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie DIAKOVERE  
Henriettenstift, Hannover

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

- Anna-Katharina Barnert
- Erika Baumbach
- Mandy Kromp
- Fabian Lotz
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Kristina Schaubert
- Dorothea Sow

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Pegunigalsidase alfa wird angewendet für eine langfristige Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase).

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pegunigalsidase alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2023 übermittelt.

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

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

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

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

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

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja



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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.12
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.12
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.21
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.21
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.26
I 4.3 Ergebnisse .....	I.27
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.31
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.32
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.32
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.34
I 6 Literatur .....	I.36
I Anhang A Suchstrategien.....	I.38
I Anhang B Ergebnisse zur Symptomatik erhoben mit dem MSSI (ergänzende Darstellung) .....	I.39
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.40
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.45

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa .....	I.5
Tabelle 3: Pegunigalsidase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa .....	I.11
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .	I.12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta.....	I.15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.18
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.22
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.26
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.28
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.33
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta .....	I.34
Tabelle 15: Pegunigalsidase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.35
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta.....	I.39
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.41
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.43
Tabelle 19: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.43
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta .....	I.44

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSSI	Mainz Severity Score Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pegunigalsidase alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa im Vergleich mit Agalsidase beta als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an $\alpha$ -Galaktosidase).	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa wird die doppelblinde RCT BALANCE herangezogen, in der Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Morbus Fabry Diagnose eingeschlossen, die vor Studienbeginn bereits seit mindestens 1 Jahr mit Agalsidase beta behandelt wurden und einen linearen Abfall der geschätzten glomerulären

Filtrationsrate (eGFR) von mindestens 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit einer eGFR unter 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren therapienaive Patientinnen und Patienten, obwohl diese vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Pegunigalsidase alfa umfasst sind. Für diese Patientinnen und Patienten liegen somit keine Daten vor.

In die Studie BALANCE wurden insgesamt 78 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Pegunigalsidase alfa (N = 53) oder die Fortführung der Therapie mit Agalsidase beta (N = 25) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Urinprotein/Kreatinin-Ratio-Kategorie zu Baseline (< 1 g/g vs. ≥ 1 g/g).

Die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformationen. Abweichungen bestanden jedoch in der Verabreichung der Prämedikation zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen.

Die Patientinnen und Patienten wurden 24 Monate behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Änderung der Nierenfunktion (eGFR-Slope). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

### **Unsicherheiten der Studie BALANCE**

#### ***Reduktion der vor Studieneinschluss bestehenden Prämedikation zur Vermeidung infusionsbedingter Reaktionen***

In der Studie BALANCE behielten die Patientinnen und Patienten ihre unter der Vortherapie mit Agalsidase beta bestehende Prämedikation nur bei der ersten Verabreichung der Studienmedikation bei, danach erfolgte für alle Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 3 Monate die schrittweise Reduktion der Prämedikation. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, dass die Entscheidung zur Einleitung einer Reduktion patientenindividuell nach entsprechender Verträglichkeit geprüft wurde. Im Studienbericht wird beschrieben, dass infusionsbedingte Reaktionen vor allem bei Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, die zuvor eine Prämedikation unter der Therapie mit Agalsidase beta erhalten haben. Die Anteile der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline auf eine Prämedikation eingestellt waren, betragen 39 % im Interventionsarm und 60 % im Vergleichsarm. Insgesamt erscheint das Risiko für das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen insbesondere nach Absetzen der Prämedikation erhöht zu sein. In der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa finden sich Empfehlungen zum Vorgehen bei einem Wechsel von einer Therapie mit Agalsidase beta oder Agalsidase alfa auf Pegunigalsidase alfa mit einer bereits bestehende Prämedikation. Diese sollte über die ersten 3 Monaten (6 Infusionen) der Behandlung beibehalten werden. Eine schrittweise Reduktion kann dann bei entsprechender Verträglichkeit durchgeführt werden.



### ***Antikörper gegen den Wirkstoff***

Das Vorliegen von Antikörpern gegen den Wirkstoff kann neben der Begünstigung von Infusionsreaktionen auch die Wirksamkeit der jeweiligen Therapie beeinträchtigen. Die S1-Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry empfiehlt bei abnehmender Wirksamkeit der Therapie eine Prüfung auf das Vorliegen von Antikörpern gegen den Wirkstoff. Falls Antikörper vorliegen, kann ein Therapiewechsel geprüft werden, darüber hinaus gibt es auch die Möglichkeit einer immunmodulierenden Therapie. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde ebenfalls angemerkt, dass eine Fortführung der Therapie mit Agalsidase beta zwar grundsätzlich angemessen ist, dabei aber der Antikörperstatus zu berücksichtigen ist. Es liegen keine Angaben dazu vor, dass in der Studie BALANCE entsprechende Maßnahmen für die Patientinnen und Patienten mit einem positiven Antikörperstatus geprüft wurden. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Antikörpern gegen den jeweils verabreichten Wirkstoff war zu Studienbeginn in beiden Armen vergleichbar (Pegunigalsidase alfa: 34,6 % vs. Agalsidase beta 32,0 %).

### ***Abnehmende Nierenfunktion unter der Vortherapie mit Agalsidase beta***

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wenn ihre Nierenfunktion um mindestens 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr abgefallen ist. In der Leitlinie wird beschrieben, dass unter einer Enzyersatztherapie Frauen ca. 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr und Männer ca. 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr an Nierenfilterleistung verlieren, während unbehandelte Patientinnen und Patienten jährlich bis zu 8 bis 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> verlieren können. Die Patientinnen und Patienten erhielten vor Einschluss in die Studie alle eine Therapie mit Agalsidase beta und wiesen zu Baseline eine mittlere Abnahme der Nierenfunktion von circa 8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr auf. Vor dem Hintergrund, dass unter einer Enzyersatztherapie durchaus ein größeres Therapieansprechen in Bezug auf die Nierenfunktion möglich ist, ist das Einschlusskriterium des pU, sich auf Patientinnen und Patienten mit einer weiterhin stärkeren Abnahme der Nierenfunktion unter einer Therapie mit Agalsidase beta zu beschränken, nicht sachgerecht. Es bleibt somit einerseits zwar offen, ob die Weiterbehandlung mit Agalsidase beta für diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm adäquat ist, andererseits trat in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf eine vergleichbare Verbesserung der Nierenfunktion auf

### ***Unsicherheiten führen nicht zum Studienausschluss***

Insgesamt führen die beschriebenen Unsicherheiten nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Die beschriebenen Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse ein und führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.

## **Verzerrungspotenzial**

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

Für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität und die Endpunkte zur Morbidität wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, weil ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Eine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Therapie und Ereignissen der Grunderkrankung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)*

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Items 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)*

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Endpunkt zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry*

Für den Endpunkt zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

*SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Brustkorbschmerz (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Brustkorbschmerz (SUEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pegunigalsidase alfa. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta.

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

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry positive Effekte von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta.

Dabei handelt es sich um signifikante Effekte in den Endpunkten Brustkorbschmerz (SUE) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs). Aufgrund der

geringen Anzahl der Ereignisse (2 Ereignisse im Endpunkt Brustkorbschmerz und 3 Ereignisse im Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) und der bestehenden Limitationen der Studie BALANCE werden diese Effekte jedoch nicht als ausreichend angesehen, um insgesamt einen Zusatznutzen für Pegunigalsidase alfa abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Morbus Fabry Diagnose keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Agalsidase beta.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa.

Tabelle 3: Pegunigalsidase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a,b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an $\alpha$ -Galaktosidase).	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. In die Studie BALANCE wurden nur vorbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit einer eGFR von <math>\geq 40</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>, deren Nierenfunktion zuvor um mindestens 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr abgefallen ist eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf therapienaive Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit besserer Nierenfunktion übertragen werden können.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; min: Minute; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa im Vergleich mit Agalsidase beta als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an $\alpha$ -Galaktosidase).	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pegunigalsidase alfa (Stand zum 19.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Pegunigalsidase alfa (letzte Suche am 24.07.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pegunigalsidase alfa (letzte Suche am 25.07.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pegunigalsidase alfa (letzte Suche am 25.07.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pegunigalsidase alfa (letzte Suche am 10.10.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
BALANCE	ja	nein	ja	ja [2]	ja [3,4]	nein

a. Studie, für die der pU Sponsor war  
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie BALANCE herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
BALANCE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18–60 Jahre) mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose und <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 1 Jahr unter Therapie mit Agalsidase beta</li> <li>▪ einem linearen Abfall des eGFR-Werts <math>\geq -2</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr</li> <li>▪ einem Screening-eGFR-Wert (gemäß CKD-EPI-Formel) von 40–120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>	Pegunigalsidase alfa (N = 53) Agalsidase beta (N = 25) <sup>b</sup>	Screening: 1 Monat Behandlung: 24 Monate <sup>b</sup> Nachbeobachtung <sup>c</sup> : 3 Monate	29 Studienzentren in Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Slowenien, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA  08/2016–10/2021  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12.10.2020 (Interimsanalyse)</li> <li>▪ 12.10.2021 (finale Analyse)</li> </ul>	primär: jährliche Änderung der Nierenfunktion (eGFR-Slope) sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Nach Studienende konnten die Patientinnen und Patienten an einer offenen Extensionsstudie teilnehmen, in der die Patientinnen und Patienten ihre Behandlung mit Pegunigalsidase alfa weitergeführt, bzw. auf eine Therapie mit Pegunigalsidase alfa gewechselt haben.</p> <p>c. nur für Patientinnen und Patienten, die nicht an der offenen Extensionsstudien teilnahmen</p> <p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						



Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Intervention	Vergleich
BALANCE	Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg Körpergewicht i. v. alle 2 Wochen als Infusion	Agalsidase beta 1 mg/kg Körpergewicht i. v. alle 2 Wochen als Infusion
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit erlaubt, je nach Anzeichen und Symptomen der Patientinnen und Patienten</li> <li>▪ Anpassung der Dosis bei Veränderungen des Gewichts der Patientinnen und Patienten in den Monaten 6, 12 oder 18 <math>\geq</math> 25% gegenüber Baseline</li> </ul>		
<p><b>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erforderlich: Behandlung mit Agalsidase beta seit mindestens 1 Jahr und einer Gabe von mindestens 80 % der Dosis innerhalb der letzten 6 Monate (d. h. mindestens 10,4 mg/kg Körpergewicht)</li> <li>▪ patientenindividuelle Behandlung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern</li> <li>▪ Schmerzmittel nach Bedarf</li> <li>▪ Prämedikation zur Kontrolle infusionsbedingter Reaktionen (Kortikosteroide, Antihistaminika, Paracetamol)<sup>a</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agalsidase alfa und andere Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Fabry</li> </ul>		
<p>a. Patientinnen und Patienten, die bereits vor der Studienteilnahme auf eine Prämedikation eingestellt waren, wurde diese bei der 1. Infusion verabreicht und in den folgenden 3 Monaten ausgeschlichen.</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Bei der Studie BALANCE handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Morbus Fabry Diagnose eingeschlossen, die vor Studienbeginn bereits seit mindestens 1 Jahr mit Agalsidase beta behandelt wurden und einen linearen Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von mindestens 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit einer eGFR unter 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen waren therapienaive Patientinnen und Patienten, obwohl diese vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Pegunigalsidase alfa umfasst sind. Für diese Patientinnen und Patienten liegen somit keine Daten vor.

In die Studie BALANCE wurden insgesamt 78 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Pegunigalsidase alfa (N = 53) oder die Fortführung der Therapie mit Agalsidase beta (N = 25) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Urinprotein/Kreatinin-Ratio-Kategorie zu Baseline (< 1 g/g vs.  $\geq$  1 g/g).

Die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformationen [5,6]. Abweichungen bestanden jedoch in der Verabreichung der Prämedikation zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen (siehe unten).

Die Patientinnen und Patienten wurden 24 Monate behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Änderung der Nierenfunktion (eGFR-Slope). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

### **Datenschnitte**

Gemäß Studienprotokoll war für die Studie BALANCE neben der finalen Analyse nach 24 Monaten eine Interimsanalyse nach 12 Monaten geplant. Für die Nutzenbewertung legt der pU die Auswertung zum finalen Datenschnitt zu Monat 24 vor, dieser Zeitpunkt wird für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet. Dieser finale Datenschnitt erfolgte zu dem Zeitpunkt, als die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die 24-monatige randomisierte Studienphase beendet hatte.

### **Vom pU vorgelegte Auswertungspopulation**

Die vom pU im Dossier als Intention to treat (ITT)-Population bezeichnete Population weicht von der Population der randomisierten Patientinnen und Patienten (Pegunigalsidase alfa N = 53 vs. Agalsidase beta N = 25) ab und umfasst diejenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Pegunigalsidase alfa N = 52 vs. Agalsidase beta N = 25). Eine Patientin bzw. ein Patient im Interventionsarm brach die Studienteilnahme durch den Widerruf der Einwilligung vor Gabe der 1. Studienmedikation ab. Das Heranziehen der behandelten Patientinnen und Patienten als ITT-Population ist zwar nicht sachgerecht, es wird im vorliegenden Fall jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Ausschluss der einen Patientin bzw. des einen Patienten Konsequenzen hat.

### **Unsicherheiten der Studie BALANCE**

#### ***Reduktion der vor Studieneinschluss bestehenden Prämedikation zur Vermeidung infusionsbedingter Reaktionen***

In der Studie BALANCE behielten die Patientinnen und Patienten ihre unter der Vortherapie mit Agalsidase beta bestehende Prämedikation nur bei der ersten Verabreichung der Studienmedikation bei, danach erfolgte für alle Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 3 Monate die schrittweise Reduktion der Prämedikation. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, dass die Entscheidung zur Einleitung einer Reduktion patientenindividuell nach entsprechender Verträglichkeit geprüft wurde. Im Studienbericht wird beschrieben, dass infusionsbedingte Reaktionen vor allem bei Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, die zuvor eine Prämedikation unter der Therapie mit Agalsidase beta erhalten haben. Die Anteile der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline auf eine Prämedikation eingestellt waren,

betragen 39 % im Interventionsarm und 60 % im Vergleichsarm. Insgesamt erscheint das Risiko für das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen insbesondere nach Absetzen der Prämedikation erhöht zu sein. In der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa finden sich Empfehlungen zum Vorgehen bei einem Wechsel von einer Therapie mit Agalsidase beta oder Agalsidase alfa auf Pegunigalsidase alfa mit einer bereits bestehende Prämedikation. Diese sollte über die ersten 3 Monaten (6 Infusionen) der Behandlung beibehalten werden. Eine schrittweise Reduktion kann dann bei entsprechender Verträglichkeit durchgeführt werden [5].

Eine mögliche Ursache für das Auftreten von Infusionsreaktionen ist das Vorliegen von Antikörpern gegen die infundierten Proteine [7].

### ***Antikörper gegen den Wirkstoff***

Das Vorliegen von Antikörpern gegen den Wirkstoff kann neben der Begünstigung von Infusionsreaktionen auch die Wirksamkeit der jeweiligen Therapie beeinträchtigen. Die S1-Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry empfiehlt bei abnehmender Wirksamkeit der Therapie eine Prüfung auf das Vorliegen von Antikörpern gegen den Wirkstoff. Falls Antikörper vorliegen, kann ein Therapiewechsel geprüft werden, darüber hinaus gibt es auch die Möglichkeit einer immunmodulierenden Therapie [7]. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde ebenfalls angemerkt, dass eine Fortführung der Therapie mit Agalsidase beta zwar grundsätzlich angemessen ist, dabei aber der Antikörperstatus zu berücksichtigen ist [8]. Es liegen keine Angaben dazu vor, dass in der Studie BALANCE entsprechende Maßnahmen für die Patientinnen und Patienten mit einem positiven Antikörperstatus geprüft wurden. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Antikörpern gegen den jeweils verabreichten Wirkstoff war zu Studienbeginn in beiden Armen vergleichbar (Pegunigalsidase alfa: 34,6 % vs. Agalsidase beta 32,0 %). Es ist somit nicht von einer Verzerrung in Bezug auf den Antikörperstatus zwischen den beiden Studienarmen auszugehen.

### ***Abnehmende Nierenfunktion unter der Vortherapie mit Agalsidase beta***

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wenn ihre Nierenfunktion um mindestens 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr abgefallen ist. In der Leitlinie wird beschrieben, dass unter einer Enzyersatztherapie Frauen ca. 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr und Männer ca. 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr an Nierenfilterleistung verlieren, während unbehandelte Patientinnen und Patienten jährlich bis zu 8 bis 12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> verlieren können [7]. Die Patientinnen und Patienten erhielten vor Einschluss in die Studie alle eine Therapie mit Agalsidase beta und wiesen zu Baseline eine mittlere Abnahme der Nierenfunktion von circa 8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr (siehe Tabelle 8) auf. Vor dem Hintergrund, dass unter einer Enzyersatztherapie durchaus ein größeres Therapieansprechen in Bezug auf die Nierenfunktion möglich ist, ist das Einschlusskriterium des pU, sich auf Patientinnen und

Patienten mit einer weiterhin stärkeren Abnahme der Nierenfunktion unter einer Therapie mit Agalsidase beta zu beschränken, nicht sachgerecht. Es bleibt somit einerseits zwar offen, ob die Weiterbehandlung mit Agalsidase beta für diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm adäquat ist, andererseits trat in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf eine vergleichbare Verbesserung der Nierenfunktion auf.

### **Unsicherheiten führen nicht zum Studienausschluss**

Insgesamt führen die beschriebenen Unsicherheiten nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung. Die beschriebenen Aspekte fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse ein und führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehrsseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Pegunigalsidase alfa</b>	<b>Agalsidase beta</b>
<b>Charakteristikum</b>	<b>N<sup>a</sup> = 52</b>	<b>N<sup>a</sup> = 25</b>
<b>Kategorie</b>		
<b>Studie BALANCE</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (10)	45 (10)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	28 / 72
ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
asiatisch	2 (4)	0
schwarz/afroamerikanisch	1 (2)	2 (8)
weiß	49 (94)	23 (92)
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], MW (SD)	73,5 (20,2)	74,2 (21,0)
eGFR-Slope zu Baseline [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], MW (SD)	-8,0 (6,6)	-8,3 (4,3)
UPCR-Stratifizierung beim Screening, n (%)		
< 1 g/g	41 (79)	21 (84)
≥ 1 g/g	11 (21)	4 (16)
Behandlung mit ACE-Inhibitoren/ARB, n (%)		
Ja	26 (50)	16 (64)
Nein	26 (50)	9 (36)
Region, n (%)		
USA	33 (63)	18 (72)
außerhalb der USA	19 (37)	7 (28)
Dauer der letzten kontinuierlichen Agalsidase-beta-Behandlung [Monate], MW (SD)	65,0 (48,0)	77,3 (41,3)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pegunigalsidase alfa N <sup>a</sup> = 52	Agalsidase beta N <sup>a</sup> = 25
Klassifizierung des Morbus Fabry, n (%)		
klassisch	27 (52)	14 (56)
nicht-klassisch	25 (48)	11 (44)
ADA-Status zu Baseline <sup>b</sup> , n (%)		
positiv	18 (35)	8 (32)
negativ	34 (65)	17 (68)
Therapieabbruch, n (%) <sup>c, d, e</sup>	5 (9)	1 (4)
Studienabbruch, n (%) <sup>c, d, e</sup>	5 (9)	1 (4)
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Die Bestimmung des ADA-Status erfolgte mit Bezug auf den in dem jeweiligen Behandlungsarm verabreichten Wirkstoff</p> <p>c. der pU beschreibt in Modul 4 A die 6 Patientinnen und Patienten sowohl als Therapie- als auch als Studienabbrecher und gibt jeweils dieselben Abbruchgründe an. Dem Studienbericht sind ausschließlich Angaben zu Studienabbrechern entnehmen. Es bleibt daher unklar, ob sich die Angaben tatsächlich auch auf die Therapieabbrecher beziehen.</p> <p>d. Angaben bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten (Pegunigalsidase alfa: N = 53 vs. Agalsidase beta: N = 25)</p> <p>e. Gründe für den Therapie- bzw. Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm, waren (jeweils Anzahl der Patientinnen und Patienten): UE (2 vs. 0) und Widerruf Einwilligung (3 vs. 1)</p> <p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; ADA: Anti-Drug-Antikörper; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; m: männlich; ml: Milliliter; min: Minute; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UPCR: Urinprotein/Kreatinin-Verhältnis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 45 Jahre alt und circa die Hälfte wies einen klassischen Morbus Fabry auf. Der Anteil weiblicher Patientinnen war im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm. Die Nierenfunktion war in beiden Armen vergleichbar und nahm vor Studienbeginn im Mittel um circa 8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/Jahr ab.

Die Angaben zu Studien- oder Therapieabbrüchen sind im Dossier inkonsistent. Der pU beschreibt die 6 Patientinnen und Patienten teilweise als Therapie- und als Studienabbrecher. So wird im Dossier beschrieben, dass 1 Patientin bzw. Patient die Studie vor der ersten Gabe der Studienmedikation abgebrochen hat und im Folgenden 4 weitere Patientinnen bzw. Patienten die Therapie abgebrochen haben. Ob der Therapieabbruch auch zum Studienabbruch geführt hat, geht aus den Angaben in Modul 4 nicht hervor. In Modul 5

werden als Studienabbrecher 5 Patientinnen bzw. Patienten im Interventionsarm unter Angabe der identischen Gründe wie für den Therapieabbruch beschrieben, sodass davon auszugehen ist, dass die jeweiligen Therapieabbrüche auch zum Studienabbruch geführt haben.

**Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

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

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

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

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

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie BALANCE auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich allgemeiner Patientencharakteristika wie ethnische Zugehörigkeit, durchschnittliche Größe und Körpergewicht sprechen laut pU für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Da es sich bei Morbus Fabry um eine seltene Erkrankung handelt, würden die Patientinnen und Patienten zudem nur von erfahrenen und entsprechend spezialisierten Ärztinnen und Ärzten betreut werden. Darüber hinaus wurden die Patientinnen und Patienten in Europa und in den USA behandelt, was laut pU ein vergleichbarer Versorgungskontext sei.

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

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Stärkster Schmerz (gemessen anhand des Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
  - Beeinträchtigung durch Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 9a-g)
  - Endpunkt zur klinischen Morbidität/Symptomatik des Morbus Fabry
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - infusionsbedingte Reaktionen
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität	stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Endpunkt zur klinischen Morbidität/Symptomatik des Morbus Fabry	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	infusionsbedingte Reaktionen	Brustkorbschmerz (PT, SUEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	
BALANCE	ja	ja	ja	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	
<p>a. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>b. Der pU legt einen kombinierten Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry sowie den Endpunkt Symptomatik erhoben mit dem Mainz Severity Score Index (MSSI) vor. Es sind jedoch jeweils keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

### Endpunkt zur Änderung der Nierenfunktion

Der Endpunkt Änderung der Nierenfunktion (eGFR Slope) pro Jahr wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Änderung der Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate ist nicht zwangsläufig patientenrelevant. Unter Berücksichtigung der hohen medianen eGFR-Ausgangswerte von 73,45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Interventions- bzw. 74,85 ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Vergleichsarm und der in der Studie gemessenen geringen Änderung der Nierenfunktion (mediane Änderung pro Jahr von ca. –2,5 bzw. –2,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist nicht davon auszugehen, dass der Endpunkt für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet.

### Kommentar zu Endpunkten zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry

#### **Kombinierter Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry**

Morbus Fabry ist eine Multiorganerkrankung deren Folgekomplikationen sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren. In der Studie BALANCE wurden diese mit einem



kombinierten Endpunkt zur klinischen Morbidität erfasst, der folgende Komponenten umfasst:

- renale Morbidität
- kardiale Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- Tod ohne kardiale Ursache

Unter den jeweiligen Komponenten wurden Ereignisse erfasst, die entweder im Rahmen der UE-Erhebung oder aus den in der Datenbank hinterlegten klinischen Informationen durch einen klinischen Monitor als relevant eingestuft wurden. Darunter sind sowohl Preferred Terms (PT) nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) als auch weitere Ereignisse beschrieben. Die in der Studie aufgetretenen Ereignisse liegen im Studienbericht als PTs kodiert vor.

Die Operationalisierung der Komponenten ist nicht vollständig nachvollziehbar. So werden zwar im Dossier zu den jeweiligen Komponenten des kombinierten Endpunkts Ereignisse beschrieben, die unter dieser Komponente erfasst werden. Es ist jedoch beispielsweise unklar, welche PTs dem Ereignis Beweis einer progressiven Herzerkrankung, die einen Herzschrittmacher notwendig macht zugeordnet werden sollten. Dem Studienbericht ist darüber hinaus zu entnehmen, dass jeweils 1 Ereignis der Komponente kardiale Morbidität eine Troponinerhöhung und ein atrioventrikulärer Block 2. Grades war. Dass diese beiden Ereignisse erfasst werden sollten, geht aus der Operationalisierung der Komponente kardiale Morbidität jedoch nicht hervor. Es bleibt somit unklar, inwiefern die Kodierung von Ereignissen durch den klinischen Monitor, insbesondere von solchen, die der klinischen Dokumentation entnommen wurden, standardisiert war. Darüber hinaus umfassen einzelne Ereignisse der jeweiligen Komponenten nicht unmittelbar patientenrelevante Ereignisse.

Aufgrund der nicht nachvollziehbaren Operationalisierung des Endpunkts werden die Ergebnisse für den kombinierten Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry sowie seiner Einzelkomponenten in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### ***Symptomatik erhoben mit dem Mainz Severity Score Index (MSSI)***

Zur Erhebung der Symptomatik und Einteilung der Krankheitsschwere legt der pU Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Instrument MSSI vor. Über den MSSI wird das Vorliegen von Symptomen in den 4 Domänen allgemeine Symptome, renale Symptome, neurologische Symptome sowie kardiovaskuläre Symptome erhoben. Ärztinnen und Ärzte prüfen dabei das Vorliegen bestimmter Symptome, welche beim Vorhandensein einen definierten Punktwert zugeordnet bekommen. So wird beispielsweise das Symptom Diarrhö mit 1 Punkt gewertet, während das Vorliegen pulmonaler Symptome mit 2 Punkten gewertet wird. Der Gesamtscore

wird aus der Summe der Punktzahl errechnet und reicht von 0 bis 76, wobei höhere Punktwerte eine stärkere Symptomatik bedeuten. Eine Einteilung in die unterschiedlichen Schweregrade erfolgt anhand der erreichten Punktwerte in mild (0 bis 19 Punkte), moderat (20 bis 40 Punkte) und schwer (> 40 Punkte).

Mit dem MSSI liegt zwar ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Symptomlast von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry vor, es bestehen jedoch Unsicherheiten in der Operationalisierung. Zum einen ist nicht bei jedem Symptom nachvollziehbar, bei welchen Ereignissen dieses als vorhanden gewertet wird. So geht beispielsweise weder aus den Angaben der Validierungspublikation [9], noch aus dem Instrument selbst hervor, ob die pulmonale Symptomatik nur bestimmte Symptome umfasst, oder auch zum Beispiel das Auftreten eines akuten Infekts. Darüber hinaus bleibt unklar, ob die unterschiedlich starke Bepunktung der einzelnen Symptome, die auf Experteneinschätzungen beruht [9], adäquat ist, bzw. wie diese Entscheidung der Expertinnen und Experten getroffen wurde. Der pU beschreibt darüber hinaus, dass die Abbildung der Symptomatik sowohl für die 4 Einzeldomänen als auch für den Gesamtscore validiert wurde. In der Validierungspublikation wird auf eine isolierte Auswertung der Einzeldomänen mit entsprechenden Grenzen zur Einteilung der Symptomschwere jedoch nicht eingegangen [9].

Darüber hinaus enthält der MSSI einige Komponenten, wie beispielsweise Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über den MSSI, nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswertungen zur Änderung des MSSI-Gesamtscore in Woche 104 gegenüber Baseline werden jedoch ergänzend in I Anhang B dargestellt.

### **Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)**

Für die Endpunkte stärkster Schmerz und Beeinträchtigung durch Schmerz legt der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite zu Woche 104 vor (Skalenspannweite 0 bis 10). Das ist sachgerecht, da in der vorliegenden Indikation die Reduktion von Schmerzen ein wesentliches Therapieziel darstellt [7]. Der pU macht im Dossier jedoch keine Angaben dazu, welchem Punktwert  $15\%$  der Skalenspannweite entsprechen. Für das Verfahren der Nutzenbewertung wird eine Veränderung um  $\geq 1,5$  Punkte als klinisch relevante Veränderung angesehen.

Die Schmerzintensität anhand der BPI-SF Items 3–6 bildet einen gleichgewichteten Durchschnitt verschiedener Schmerzen ab. Von diesen besitzt der von den Patienten und Patientinnen empfundene stärkste Schmerz (Item 3) eine besondere Bedeutung. Es erscheint daher sinnvoll, die Ergebnisse dieses Items separat darzustellen und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (BPI-

SF Items 3–6) werden in der vorliegenden Bewertung nur ergänzend dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des BPI-SF Items 3–6 nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sofern sich diskrepante Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen des stärksten Schmerzes (Item 3) ergeben, werden diese diskutiert. Die Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF Items 9 a–g) wird ebenfalls in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand legt der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 15$  % der Skalenspannweite zu Woche 104 vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Das ist sachgerecht, da eine Verbesserung des Allgemeinzustands von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry ein weiteres Therapieziel darstellt {Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2022 #26}.

### **Nebenwirkungen**

Der pU legt sowohl Auswertungen zu Nebenwirkungen vor, die jegliche UEs unabhängig von den Symptomen der Erkrankung bzw. Nebenwirkungen der Studienmedikation beinhalten, sowie Auswertungen zu Nebenwirkungen ohne krankheitsbezogene Ereignisse. Als krankheitsbezogene Ereignisse definiert der pU die Ereignisse, die er im Rahmen des kombinierten Endpunkts zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry erhoben hat, sowie infusionsbedingte Reaktionen. Wie oben ausgeführt, bestehen in der Operationalisierung des kombinierten Endpunkts zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry Unsicherheiten und die vorgelegten Auswertungen können nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Der Ausschluss infusionsbedingter Reaktionen aus den Analysen zu den Nebenwirkungen als krankheitsbezogene Ereignisse ist zudem nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung werden daher die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu Nebenwirkungen ohne krankheitsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt.

Da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert, ist die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Therapie und Ereignissen der Grunderkrankung bei vielen Ereignissen nicht eindeutig möglich. Dies wird bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### **Infusionsbedingte Reaktionen**

Aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten beim Ausschleichen der vor der Studienteilnahme bestehenden Prämedikation zur Vermeidung infusionsbedingter Reaktionen ist nicht auszuschließen, dass die aufgetretenen Ereignisse maßgeblich durch das gemäß Studienprotokoll festgelegte Absetzen der vor Studieneinschluss bestehenden

Prämedikation beeinflusst wurden. Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen somit keine geeigneten Daten vor.

#### I 4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)	Endpunkt zur klinischen Morbidität/Symptomatik des Morbus Fabry	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	infusionsbedingte Reaktionen	Brustkorbschmerz (PT, SUEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs <sup>a</sup> )	
BALANCE	N	N	N	N	– <sup>b</sup>	N	– <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
 b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
 c. Endpunkt nicht erhoben  
 d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome der Erkrankung sein können

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität und die Endpunkte zur Morbidität als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, weil ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Eine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Therapie und Ereignissen der Grunderkrankung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu den häufigen UEs, häufigen SUEs, häufigen schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik (erhoben mit dem MSSI) sind ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pegunigalsidase alfa		Agalsidase beta		Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Studie BALANCE</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	52	0	25	0	–
<b>Morbidität</b>					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) <sup>a</sup>	45	12 (26,7)	22	3 (13,6)	1,96 [0,61; 6,22] 0,300 <sup>b</sup>
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6 Verbesserung zu Woche 104) <sup>a</sup> (ergänzend dargestellt)	45	5 (11,1)	22	1 (4,5)	2,44 [0,30; 19,68]; 0,433 <sup>b</sup>
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g Verbesserung zu Woche 104) <sup>a</sup>	45	5 (11,1)	22	2 (9,1)	1,22 [0,26; 5,81]; 0,800 <sup>b</sup>
Endpunkt zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung zu Woche 104) <sup>d</sup>	46	7 (15,2)	22	4 (18,2)	0,84 [0,27; 2,56]; 0,756 <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	52	47 (90,4)	25	24 (96,0)	–
SUEs	52	8 (15,4)	25	6 (24,0)	0,64 [0,25; 1,65]; 0,413 <sup>b</sup>
schwere UEs <sup>e</sup>	52	15 (28,9)	25	7 (28,0)	1,03 [0,48; 2,20]; 0,987 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs	52	2 (3,8)	25	0 (0,0)	2,45 [0,12; 49,26] <sup>f</sup> ; 0,403 <sup>b</sup>
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>				

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pegunigalsidase alfa		Agalsidase beta		Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Brustkorbschmerz (PT, SUEs)	52	0 (0,0)	25	2 (8,0)	0,10 [0,00; 1,97] <sup>f</sup> ; 0,042 <sup>b, g</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) <sup>h</sup>	52	0 (0,0)	25	3 (12,0)	0,07 [0,00; 1,31] <sup>f</sup> ; 0,011 <sup>b, g</sup>

a. Eine Abnahme um  $\geq 15\%$  im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10). Der pU macht keine Angaben dazu, wie viele Punkte dem 15 %-Responsekriterium entsprechen.  
 b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])  
 c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1  
 d. Eine Zunahme um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).  
 e. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
 f. Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.  
 g. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.  
 h. umfasst je 1 Ereignis der PTs akute respiratorische Insuffizienz, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und Lungenembolie

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 3.2).

## Mortalität

### Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)***

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)***

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Endpunkt zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry***

Für den Endpunkt zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.



### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Brustkorbschmerz (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)***

Für die Endpunkte Brustkorbschmerz (SUEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pegunigalsidase alfa. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta.

### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- GFR zu Baseline ( $\leq 60$  /  $> 60$  und  $\leq 90$  /  $> 90$  [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>])

Zum Merkmal Alter liegen keine geeigneten Analysen vor.

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

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

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

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

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

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 Verbesserung zu Woche 104)	26,7 % vs. 13,6 % 1,96 [0,61; 6,22] p = 0,300	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g Verbesserung zu Woche 104)	11,1 % vs. 9,1 % 1,22 [0,26; 5,81] p = 0,800	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkt zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry	keine geeigneten Daten	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung zu Woche 104)	15,2 % vs. 18,2 % 0,84 [0,27; 2,56] p = 0,756	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Endpunkt nicht erhoben	
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	15,4 % vs. 24,0 % 0,64 [0,25; 1,65] p = 0,413	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	28,9 % vs. 28,0 % 1,03 [0,48; 2,20] p = 0,987	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3,8 % vs. 0,0 % 2,45 [0,12; 49,26] p = 0,403	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten	
Brustkorbschmerz (SUEs)	0,0 % vs. 8,0 % 0,10 [0,00; 1,97] <sup>c</sup> p = 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: gering <sup>d</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)	0,0 % vs. 12,0 % 0,07 [0,00; 1,31] <sup>c</sup> p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: gering <sup>d</sup>

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI <sub>o</sub> ) c. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. d. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. Das Ausmaß wird als gering eingestuft.  BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; KI <sub>o</sub> : obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brustkorbschmerz: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul>	–
Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der relevanten Studie nicht erhoben. Für den Endpunkt zur klinischen Morbidität / Symptomatik des Morbus Fabry sowie den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können	

In der Gesamtschau zeigen sich für Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry positive Effekte von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta.

Dabei handelt es sich um signifikante Effekte in den Endpunkten Brustkorbschmerz (SUE) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs). Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse (2 Ereignisse im Endpunkt Brustkorbschmerz und 3 Ereignisse

im Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) und der bestehenden Limitationen der Studie BALANCE (siehe Abschnitt I 3.2) werden diese Effekte jedoch nicht als ausreichend angesehen, um insgesamt einen Zusatznutzen für Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Morbus Fabry Diagnose keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Agalsidase beta.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pegunigalsidase alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Pegunigalsidase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an $\alpha$ -Galaktosidase).	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat	Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. In die Studie BALANCE wurden nur vorbehandelte Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit einer eGFR von <math>\geq 40</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deren Nierenfunktion zuvor um mindestens 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr abgefallen ist eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf therapienaive Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit besserer Nierenfunktion übertragen werden können.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; min: Minute; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Protalix. 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) [unveröffentlicht]. 2022.
3. Protalix. Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function (BALANCE) [online]. 2023 [Zugriff: 11.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02795676>.
4. Protalix. 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 [online]. [Zugriff: 11.10.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000378-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000378-38).
5. Chiesi. Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024096>.
6. Sanofi. Fabrazyme 35 mg, Fabrazyme 5 mg [online]. [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012026>.
7. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry [online]. 2022. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-134I\\_S1\\_Diagnostik-Therapie-Morbus-Fabry\\_2023-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-134I_S1_Diagnostik-Therapie-Morbus-Fabry_2023-02.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pegunigalsidase alfa; Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-200 [unveröffentlicht]. 2022.
9. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F et al. 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 2004; 65(4): 299-307. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00219.x>.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
pegunigalsidase OR PRX-102 [Other terms]

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

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
pegunigal* OR PRX-102 OR PRX102 OR (PRX 102)

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

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
pegunigalsidase OR PRX-102 OR PRX102 OR PRX 102



## I Anhang B Ergebnisse zur Symptomatik erhoben mit dem MSSI (ergänzende Darstellung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pegunigalsidase alfa			Agalsidase beta			Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta MD <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Wert Studien- beginn MW (SD)	Wert zu Woche 104 N <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Wert Studien- beginn MW (SD)	Wert zu Woche 104 N <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>BALANCE</b>							
<b>Morbidität</b>							
<b>MSSI Gesamtscore<sup>d</sup></b>	52	23,46 (9,80)	44 21,43 (11,99)	25	25,16 (10,71)	23 27,09 (11,03)	-4,11 [-6,67; -1,55]; 0,002 SMD: 0,82 [0,29; 1,34]
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Woche 104 basieren auf anderen Patientenzahlen. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu Woche 104 c. Effekt, KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Kovariate MSSI Gesamtscore zu Studienbeginn sowie Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Faktoren d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik (Skalenspannweite 0 bis 76). KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MSSI: Mainz Severity Score Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz							

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

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

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pegunigalsidase alfa N = 52	Agalsidase beta N = 25
<b>BALANCE</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	47 (90,4)	24 (96,0)
Erkrankungen des Nervensystems	29 (55,8)	14 (56,0)
Kopfschmerzen	11 (21,1)	5 (20,0)
Parästhesie	2 (3,8)	4 (16,0)
Schwindelgefühl	6 (11,5)	2 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (28,9)	12 (48,0)
Sturz	1 (1,9)	3 (12,0)
Untersuchungen	16 (30,8)	8 (32,0)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (3,8)	4 (16,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (46,1)	17 (68,0)
Abdominale Beschwerden	1 (1,9)	3 (12,0)
Abdominalschmerz	6 (11,5)	0 (0,0)
Diarrhoe	10 (19,2)	6 (24,0)
Erbrechen	6 (11,5)	3 (12,0)
Schmerzen Oberbauch	2 (3,8)	4 (16,0)
Übelkeit	9 (17,3)	3 (12,0)
Herzerkrankungen	16 (30,8)	10 (40,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (53,9)	11 (44,0)
Muskelspasmen	5 (9,6)	3 (12,0)
Rückenschmerzen	8 (15,4)	5 (20,0)
Schmerz in einer Extremität	8 (15,4)	4 (16,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (32,7)	9 (36,0)
Pruritus	0 (0,0)	3 (12,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (19,2)	4 (16,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (73,1)	16 (64,0)
Bronchitis	5 (9,6)	5 (20,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	3 (12,0)
Harnwegsinfektion	6 (11,5)	3 (12,0)
Infektion der oberen Atemwege	6 (11,5)	4 (16,0)
Nasopharyngitis	11 (21,1)	4 (16,0)
Pharyngitis	1 (1,9)	4 (16,0)

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pegunigalsidase alfa N = 52	Agalsidase beta N = 25
Sinusitis	8 (15,4)	3 (12,0)
Virusinfektion	3 (5,8)	3 (12,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (23,1)	2 (8,0)
Proteinurie	6 (11,5)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	7 (13,5)	3 (12,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (42,3)	14 (56,0)
Brustkorbschmerz	1 (1,9)	3 (12,0)
Ermüdung	9 (17,3)	4 (16,0)
Fieber	5 (9,6)	3 (12,0)
Grippeähnliche Erkrankung	1 (1,9)	3 (12,0)
Ödem peripher	4 (7,7)	3 (12,0)
Schmerz	2 (3,8)	3 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (36,5)	13 (52,0)
Husten	6 (11,5)	5 (20,0)
Rhinorrhoe	1 (1,9)	3 (12,0)
Schmerzen im Oropharynx	3 (5,8)	3 (12,0)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (11,5)	6 (24,0)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (11,5)	2 (8,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (7,7)	6 (24,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (7,7)	3 (12,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (5,8)	3 (12,0)
Augenerkrankungen	4 (7,7)	4 (16,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 18: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pegunigalsidase alfa N = 52	Agalsidase beta N = 25
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>BALANCE</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	8 (15,4)	6 (24,0)
Herzerkrankungen	1 (1,9)	3 (12,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,9)	2 (8,0)
Brustkorbschmerz	0 (0,0)	2 (8,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	2 (8,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pegunigalsidase beta N = 52	Agalsidase beta N = 25
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>BALANCE</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs</b>	15 (28,9)	7 (28,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,8)	1 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (3,8)	2 (8,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (7,7)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,9)	2 (8,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	3 (12,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pegunigalsidase alfa vs. Agalsidase beta

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pegunigalsidase alfa N = 52	Agalsidase beta N = 25
<b>BALANCE</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup></b>	2 (3,8)	0 (0,0)
<p>a. Der pU gibt an, dass es sich bei den UEs, die zum Abbruch geführt haben, um eine Hypersensitivitätsreaktion sowie eine terminale Niereninsuffizienz, die eine Nierentransplantation erforderlich machte, handelt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## **I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

### *Anwendungsgebiete*

*Elfabrio® wird angewendet für eine langfristige Enzyersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase).*

### *Dosierung*

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

### *Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen*

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

### *Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung*

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

### *Verdünnte Infusionslösung*

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

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

### *Art der Anwendung*

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

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

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

### *Heiminfusion*

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

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



### *Infusionsgeschwindigkeit und Dauer der Infusion*

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

<i>Erstinfusion 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</i>			
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Gesamtvolumen (ml)</b>	<b>Infusionszeit</b>	<b>Infusionsgeschwindigkeit<sup>a)</sup></b>
< 70	150	nicht unter 3 Stunden	0,83 ml/min (50 ml/h)
70–100	250	nicht unter 3 Stunden	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500	nicht unter 3 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)

***Erhaltungsinfusion***  
Die zu erreichende Infusionsdauer hängt von der Verträglichkeit für den Patienten ab. Die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise erfolgen, beginnend mit der bei der Erstinfusion angewendeten Geschwindigkeit.

<i>1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</i>			
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Gesamtvolumen (ml)</b>	<b>Infusionszeit</b>	<b>Infusionsgeschwindigkeit<sup>a)</sup></b>
< 70	150	nicht unter 1,5 Stunden	1,68 ml/min (100 ml/h)
70–100	250	nicht unter 1,5 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500	nicht unter 1,5 Stunden	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

a) Die Infusionsgeschwindigkeit kann im Falle einer Infusionsreaktion angepasst werden

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

### *Besondere Patientengruppen*

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

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

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

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

*Ältere Patient\*innen (≥ 65 Jahre)*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio® bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, wurde nicht untersucht, und es können keine alternativen Dosierungsschemata für diese Patienten empfohlen werden. Ältere Patienten können mit der gleichen Dosis wie andere erwachsene Patienten behandelt werden.*

*Nieren- oder Leberfunktionsstörung*

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

*Kinder und Jugendliche*

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

*Gegenanzeigen*

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

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

*Rückverfolgbarkeit*

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

*Infusionsbedingte Reaktionen*

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

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

### *Überempfindlichkeit*

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

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

### *Immunogenität*

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

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

### *Membranoproliferative Glomerulonephritis*

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

### *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung*

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

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

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

### *Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*

#### *Schwangerschaft*

*Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegunigalsidase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Elfabrio® während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.*

#### *Stillzeit*

*Es ist nicht bekannt, ob Pegunigalsidase alfa/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Elfabrio® in die Milch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Elfabrio® verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Elfabrio® zu unterbrechen ist.*

*Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.*

#### *Fertilität*

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

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

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

#### *Überdosierung*

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

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.7
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.8</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.13</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.11



## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

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

Der pU stellt die Erkrankung Morbus Fabry nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa [1] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase).

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf liege laut pU in Therapien mit einer längeren Halbwertszeit, die eine ausreichende Verfügbarkeit des Enzymsatzes und damit eine langanhaltende Enzymaktivität sicherstellen. Außerdem sollen die Therapien eine verbesserte Verträglichkeit im Sinne einer Senkung von infusionsbedingten Reaktionen und reduzierten Immunogenität in Form von geringerer Induktion von Anti-Drug-Antikörpern aufweisen, da sich diese wiederum negativ auf die Wirksamkeit von Enzymsatztherapien auswirken.

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

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

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt und im Folgenden beschrieben werden. Das Vorgehen des pU ist dem Vorgehen im Verfahren zu Migalastat aus dem Jahr 2016 ähnlich (siehe Abschnitt „Vergleich mit vorangegangenen Verfahren“) [2]. Der pU begründet das damit, dass die Zahlen vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beschluss übernommen wurden [3].

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

<b>Schritt</b>	<b>Vorgehen des pU</b>	<b>Anteil (in %)</b>	<b>Ergebnis (Patientenzahl)</b>
1	Bevölkerung in Deutschland ab 18 Jahren	–	70 107 122
	davon in der GKV versichert	88,04	61 723 572
2	Prävalenzrate des Morbus Fabry (0,10–2,04 pro 100 000)	–	62–1260

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Schritt 1: GKV-Versicherte ab 18 Jahre**

Auf Grundlage der Bevölkerungszahl von 70 107 122 Personen ab 18 Jahren gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerung nach Altersgruppen im Jahr 2022 [4] sowie eines berechneten GKV-Anteils von 88,04 % [5] ermittelt der pU eine Anzahl von 61 723 572 GKV-Versicherten ab 18 Jahren.

### **Schritt 2: Prävalenzrate des Morbus Fabry**

Der pU führt seiner Angabe nach eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE durch und schließt 12 relevante, internationale Publikationen [6-17] mit Angaben zur Prävalenz des Morbus Fabry ein. Laut pU ergab die Suche keine Treffer mit bevölkerungsbezogenen Angaben für Deutschland. Im Falle einer in den Studien berichteten Geburtsprävalenz rechnet der pU die in den Studien berichtete Geburts- in 1-Jahres-Prävalenzangaben auf Grundlage der von Orphanet zur Schätzung der Prävalenz kongenitaler Erkrankungen vorgeschlagenen Formel [6] um und berücksichtigt dabei die Reduktion der durchschnittlichen Lebenserwartung bei Betroffenen mit unbehandeltem Morbus Fabry (Frauen: ca. 10 Jahre; Männer: ca. 20 Jahre) [16,18], die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland (Frauen: 83,38 Jahre; Männer: 78,54 Jahre) [19] sowie die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Bevölkerung (Frauen: 50,7 %; Männer: 49,3 %) [20].

Aus den 12 eingeschlossenen Publikationen verwendet der pU den kleinsten bzw. größten Prävalenzschätzer als Unter- bzw. Obergrenze. Für die Untergrenze zieht der pU den in der Studie von Pinto et al. [9] für Nordportugal angegebenen Anteil des Morbus Fabry von 0,12/100 000 Lebendgeborenen für den Zeitraum der Jahre 1982 bis 2001 heran. Er berechnet daraus eine gerundete 1-Jahres-Prävalenzrate von 0,10/100 000 Fälle. Als Obergrenze verwendet der pU die in der Studie von Brennan et al. [14] für Nordengland geschätzte Prävalenzrate des Morbus Fabry von 1/49 000 (entsprechend rund 2,04/100 000) Fällen. Diese Angaben stammten aus dem Betrachtungszeitraum der Jahre 1981 bis 2011.

### **Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU wendet die in Schritt 2 hergeleitete Prävalenzspanne von 0,10/100 000 bis 2,04/100 000 Fälle auf die in Schritt 1 berechnete Bevölkerungszahl an und berechnet somit eine Spanne von 62 bis 1260 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry in der GKV-Zielpopulation.

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

### **Zu Schritt 2: Prävalenzrate des Morbus Fabry**

Die Studien, die der Unter- und Obergrenze zugrunde gelegt wurden [9,14], weisen eine stark eingeschränkte Aktualität (Daten von 1981 bis 2011) auf, wodurch – wie der pU selbst anmerkt – durch Weiterentwicklung der Diagnostik als auch des Bewusstseins für seltene Erkrankungen größere Unsicherheiten entstehen. Zudem variiert die Geburtsprävalenz in

Abhängigkeit der Länder und es stellt sich die Frage, ob die Übertragbarkeit auf Deutschland vor diesem Hintergrund gegeben ist. Daher ist die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

### Vergleich mit vorangegangenen Verfahren

Im Vergleich zum jüngsten Verfahren zu Migalastat aus dem Jahr 2023 ergibt sich im jetzigen Verfahren eine höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten (62 bis 1260 bei Pegunigalsidase alfa vs. 19 bis 458 bei Migalastat [21]). Dies liegt daran, dass der Einsatz von Migalastat nur bei einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation zugelassen ist, wobei zu beachten ist, dass Migalastat bereits ab einem Lebensalter von 12 Jahren angewendet werden kann.

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

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

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

Der pU davon aus, dass keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz des Morbus Fabry als genetische Erkrankung in den nächsten 5 Jahren zu erwarten sind.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pegunigalsidase alfa	erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an $\alpha$ -Galaktosidase)	62 bis 1260	Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist wegen der verwendeten älteren Quellen sowie der fraglichen Übertragbarkeit über Ländergrenzen hinweg [9,14] zur Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt: Agalsidase alfa, Agalsidase beta oder Migalastat.

Dabei weist der G-BA darauf hin, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe zu berücksichtigen sind; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen von Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa, Agalsidase beta und Migalastat [1,22-24] keine Angaben zu einer maximalen Behandlungsdauer zu finden sind, geht der pU von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr (365 Tage) aus. Dies ist vor dem Hintergrund einer kontinuierlichen Behandlung nachvollziehbar.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa, Agalsidase beta und Migalastat entsprechen den Fachinformationen [1,22-24], wobei der pU bei Agalsidase alfa und beta – mangels Dosierungsangaben für ältere Menschen über 65 Jahren [23,24] – die Dosierung für Erwachsene bis 65 Jahren ansetzt.

Der Verbrauch von Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa und Agalsidase beta richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [25] zugrunde.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pegunigalsidase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Agalsidase alfa, Agalsidase beta und Migalastat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt für Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa und Agalsidase beta an, dass die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht quantifizierbar sind. Er begründet dies damit, dass die Kosten für Infusion, Betreuung und Nachbeobachtung u. a. nicht adäquat über die bestehenden Gebührenordnungsposition (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs

(EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 3. Quartal 2023 [26] abgerechnet werden können. Zudem gibt der pU an, dass sich die Kosten unterscheiden können, da es patientenindividuelle Unterschiede im zeitlichen Ausmaß der Leistungen gäbe (die Infusionsrate kann in Abhängigkeit vom Auftritt von infusionsbedingten Reaktionen oder unerwünschter Ereignisse variieren).

Für Agalsidase alfa können jedoch Kosten für die Infusion in Höhe von jeweils 7,70 € pro Gabe angesetzt werden. Dieser Betrag ergibt sich gemäß der GOP 02100 des EBM der KBV mit Stand 3. Quartal 2023 [26] und gilt u. a. für die intravenöse Infusion mit mindestens 10 Minuten Dauer.

Für Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta sind die Aussagen des pU grundsätzlich nachvollziehbar. Die GOP 02102 (Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten) ist auf die 3 Enzyersatztherapien Sebelipase alfa, Velmanase alfa und Olipudase alfa beschränkt und die GOP 02101 (Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten) enthält keine Aussagen zu Enzyersatztherapien [26]. Weiterhin sind auch die Zusatzpauschalen für die Beobachtung und Betreuung (GOPs 01540 bis 01542) auf die 3 Enzyersatztherapien Sebelipase alfa, Velmanase alfa und Olipudase alfa beschränkt. In den weiteren GOPs zur Beobachtung und Betreuung (01510 bis 01512) finden sich keine Aussagen zu den Enzyersatztherapien Pegunigalsidase alfa und Agalsidase beta [26]. Dabei ist gemäß EBM der KBV mit Stand 3. Quartal 2023 [26] auch zu beachten, dass die GOPs 01540 bis 01542 bzw. die GOPs 01510 bis 01512 (jeweils Beobachtung und Betreuung) nicht neben den GOPs 02100 bis 02102 (Infusionstherapie) abrechnungsfähig sind.

Jedoch könnte auch im Fall von Pegunigalsidase alfa und ebenfalls bei Agalsidase beta mindestens die GOP 02100 in Höhe von jeweils 7,70 € pro Gabe angesetzt werden [26].

Für die Zubereitung der parenteralen Lösung von Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa und Agalsidase beta im Rahmen der Enzyersatztherapie berücksichtigt der pU keine Kosten gemäß der Hilfstaxe. Dies ist formal korrekt, da der aktuellen Version zur Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [27] kein Zuschlag für die Zubereitung von Enzyersatztherapien zu entnehmen ist.

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation von Migalastat keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind, die sich regelhaft zwischen den betrachteten Therapien unterscheiden [22].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Pegunigalsidase alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 341 741,19 €. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, diese sind plausibel. Der pU veranschlagt keine Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es kann allerdings pro Infusion mindestens die EBM-Ziffer 02100 angesetzt werden (siehe Abschnitt II 2.4).

Der pU ermittelt für Agalsidase alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 336 577,12 €. Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, diese sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (pro Infusion kann die EBM-Ziffer 02100 angesetzt werden, siehe Abschnitt II 2.4).

Der pU ermittelt für Agalsidase beta Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 306 452,79 €. Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, diese sind plausibel. Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es kann pro Infusion allerdings mindestens die EBM-Ziffer 02100 angesetzt werden (siehe Abschnitt II 2.4).

Für die Zubereitung der parenteralen Lösung von Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa und Agalsidase beta setzt der pU keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Dies ist formal korrekt.

Der pU ermittelt für Migalastat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 234 689,66 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

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

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Pegunigalsidase alfa	erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an $\alpha$ -Galaktosidase)	341 741,19	nicht quantifizierbar	0	341 741,19	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Agalsidase alfa		336 577,12	nicht quantifizierbar	0	336 577,12	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Agalsidase beta		306 452,79	nicht quantifizierbar	0	306 452,79	
Migalastat <sup>b</sup>		234 689,66	0	0	234 689,66	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. Eine Behandlung darf nur bei Patientinnen und Patienten erfolgen, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde [22].  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						



## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU schätzt den erwarteten Versorgungsanteil von Pegunigalsidase alfa im Anwendungsgebiet Morbus Fabry deutlich niedriger ein als die hergeleitete maximale Anzahl an potenziellen Patientinnen und Patienten, macht jedoch keine quantitativen Angaben zu dem konkreten Versorgungsanteil von Pegunigalsidase alfa: Die Therapiealternativen Agalsidase alfa und Agalsidase beta reduzieren den Versorgungsanteil und für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten mit Mutation steht mit Migalastat außerdem eine Chaperontherapie zur Verfügung. Auch die Präferenzen der Patientinnen und Patienten bezüglich der Art der Therapie als auch die Darreichungsform können nach Aussage des pU den Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels beeinflussen.

Der pU rechnet nicht mit einer bedeutsamen Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen.

Eine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung wird vom pU als nicht notwendig erachtet, da die Behandlung mit den Enzymersatztherapien als ambulante Leistung ausgelegt ist und bei kontinuierlichem Ausbleiben von Infusionsreaktionen auch im häuslichen Umfeld der Patientinnen und Patienten durchgeführt werden kann. Die Durchführung einer Morbus-Fabry-Therapie im stationären Umfeld ist laut pU zwar möglich, stellt jedoch die Ausnahme dar.

### II 3 Literatur

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

1. Chiesi Farmaceutici. Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte, Nr. 429; Migalastat; Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 07.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1506/2016-06-01\\_D-225\\_Migalastat\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1506/2016-06-01_D-225_Migalastat_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Migalastat\\_D-225\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_BAnz.pdf).
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_Dezember\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf).
6. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Nummer 1 Januar 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf).
7. Koto Y, Sakai N, Lee Y et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab 2021; 133(3): 277-288. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.05.004>.
8. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inher Metab Dis 2010; 33(4): 387-396. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9093-7>.
9. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet 2004; 12(2): 87-92. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>.

10. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-254. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.281.3.249>.
11. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105(1-2): 151-156. <https://dx.doi.org/10.1007/s004399900075>.
12. Effraimidis G, Rasmussen Å K, Dunoe M et al. Systematic cascade screening in the Danish Fabry Disease Centre; 20 years of a national single-centre experience. *PLoS One* 2022; 17(11): e0277767. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0277767>.
13. Jurickova K, Jungova P, Petrovic R et al. Fabry Disease in Slovakia; How the Situation Has Changed over 20 Years of Treatment. *J Pers Med* 2022; 12(6). <https://dx.doi.org/10.3390/jpm12060922>.
14. Brennan P, Parkes O. Case-finding in Fabry disease; experience from the North of England. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(1): 103-107. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9629-8>.
15. Tsuboi K, Suzuki S, Nagai M. Descriptive epidemiology of Fabry disease among beneficiaries of the Specified Disease Treatment Research Program in Japan. *J Epidemiol* 2012; 22(4): 370-374. <https://dx.doi.org/10.2188/jea.je20110101>.
16. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2: 13-14; discussion 11-12. <https://dx.doi.org/10.1023/a:1012447102358>.
17. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38(11): 769-775. <https://dx.doi.org/10.1136/jmg.38.11.769>.
18. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
19. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Lebenserwartung nach Geschlecht und vollendetem Alter - Sterbetafel (Periodentafel) [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschluessel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080>.
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022, Stichtag 31.12.2022 [online]. 2023 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Migalastat (Morbus Fabry); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.12.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-88>.
22. Amicus Therapeutics Europe. Galafold 123 mg Hartkapseln. 2016.
23. Sanofi. Fabrazyme 35 mg Fabrazyme 5 mg. 2001.
24. Takeda Pharmaceuticals International. Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2001.
25. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 07.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html?nn=210456>.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2023.pdf).
27. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).