

# Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry)

Addendum zum Projekt A23-95  
(Dossierbewertung)

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

**ADDENDUM**

Projekt: A24-21

Version: 1.0

Stand: 01.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1738

DOI: 10.60584/A24-21

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry) – Addendum zum Projekt A23-95

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

06.02.2024

## Interne Projektnummer

A24-21

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-21>

## 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); Addendum zum Projekt A23-95 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-21>.

**Schlagwörter**

Pegunigalsidase alfa, Fabry-Krankheit, Nutzenbewertung, NCT02795676

**Keywords**

Pegunigalsidase alfa, Fabry Disease, Benefit Assessment, NCT02795676

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Erika Baumbach
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusammenfassung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>

**Tabellenverzeichnis****Seite**

Tabelle 1: Pegunigalsidase alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
--	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.02.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-95 (Pegunigalsidase alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung des Endpunkts infusionsbedingte Reaktionen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] und der im Stellungnahmeverfahren [3] durch den pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegten Auswertungen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase) wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) BALANCE eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-95.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die Auswertungen für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen bewertet.

### **Unsicherheit aufgrund des Ausschleichversuchs der Prämedikation besteht weiterhin**

Wie in der Dossierbewertung A23-95 beschrieben sollte gemäß Studienprotokoll die bei etwa der Hälfte aller Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bestehende Prämedikation ab der 2. Infusion ausgeschlichen bzw. reduziert werden. Die vom pU im Stellungnahmeverfahren beschriebene patientenindividuelle Anpassung der Rate bzw. der Geschwindigkeit des Ausschleichens erfolgte je nach Wiederauftreten von infusionsbedingten Reaktionen und nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes [3,4]. Dabei ist jedoch weiterhin unklar, ob durch den Ausschleichversuch bei der 2. Infusion bereits bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten infusionsbedingte Reaktionen aufgetreten sind.

Die in der Dossierbewertung beschriebene Unsicherheit bleibt daher weiterhin bestehen und es liegen somit für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen weiterhin keine geeigneten Daten vor.

Unabhängig von dieser relevanten Unsicherheit sind die vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Auswertungen zu den infusionsbedingten Reaktionen auch aus weiteren Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden beschrieben.

### **Operationalisierung und vorgelegte Auswertungen der infusionsbedingten Reaktionen**

#### ***Operationalisierung nur eingeschränkt geeignet***

In der Studie BALANCE waren infusionsbedingte Reaktionen operationalisiert als unerwünschte Ereignisse (UE), die während oder kurz nach (Zeitfenster 2 h und 24 h) Beendigung der Infusion der Studienmedikation auftraten und deren Kausalität durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt als definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise zusammenhängend bewertet wurde. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden dabei nicht berücksichtigt.

Eine Einschränkung für die Interpretation der Ergebnisse besteht grundsätzlich bereits darin, dass für die Einschätzung der Prüffärztinnen und -ärzte, ob ein UE als infusionsbedingtes UE einzuordnen ist, in der Studie BALANCE keine konkreten Kriterien vorgegeben waren (z. B.

eine prädefinierte Liste mit bevorzugten Begriffen [PTs]). In bestimmten Datenkonstellationen, z. B. beim Vorliegen deutlicher Effekte (siehe Dossierbewertung A21-60 [5]), ist dennoch die Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens basierend auf einer solchen Operationalisierung denkbar. In der vorliegenden Auswertung über die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 infusionsbedingten Reaktion zeigt sich jedoch sowohl nach 2 h als auch nach 24 h kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Auswertungen mit Berücksichtigung rekurrenter Ereignisse nicht für die Nutzenbewertung geeignet***

Der pU legt im Dossier neben den (im vorherigen Abschnitt bereits erwähnten) Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 infusionsbedingten Reaktion für die Ableitung des Zusatznutzens primär Auswertungen zur Anzahl der infusionsbedingten Reaktionen und zur Rate der infusionsbedingten Reaktionen vor (Anzahl infusionsbedingter Reaktionen\*100/Anzahl Infusionen; Verhältnis der Raten [Effektschätzer Rate Ratio] ohne Verwendung eines spezifischen Modells für rekurrente Ereignisse). Es liegen dabei jeweils Auswertungen zu infusionsbedingten Reaktionen vor, die innerhalb von 2 Stunden und innerhalb von 24 Stunden aufgetreten sind. Im Rahmen der Stellungnahme hat der pU zudem Auswertungen zur Rate der infusionsbedingten Reaktionen für die Teilpopulationen von Patientinnen und Patienten vorgelegt, die eine Prämedikation zu Baseline erhalten haben sowie für Patientinnen und Patienten, die eine Prämedikation zum Zeitpunkt der Infusion erhalten haben. Außerdem hat der pU in seiner Stellungnahme Auswertungen zu den kumulierten Anzahlen an infusionsbedingten Reaktionen für Patientinnen und Patienten mit Prämedikation zu Baseline über den Behandlungsverlauf vorgelegt.

In Dossierbewertungen werden für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen grundsätzlich primär Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis (Effektschätzer Hazard Ratio oder relatives Risiko) vorgelegt und herangezogen. Unbenommen dessen liegen im vorliegenden Fall Auswertungen, die rekurrente Ereignisse berücksichtigen, nur selektiv für das UE infusionsbedingte Reaktionen vor. In diese Auswertungen gehen Patientinnen und Patienten, die mehr als 1 infusionsbedingte Reaktion hatten, mehrfach ein. Dabei ist es möglich, dass einzelne Patientinnen und Patienten mit häufig wiederkehrenden Reaktionen einen relevanten Anteil der Ereignisse ausmachen. Im Agalsidase beta-Arm ist beispielsweise das Ereignis Pruritus (PT) mit 21 Ereignissen nach 2 Stunden und 23 Ereignissen nach 24 Stunden am häufigsten aufgetreten. Allerdings sind diese Ereignisse nur bei 2 (nach 2 Stunden) bzw. 3 Patientinnen und Patienten (nach 24 Stunden) aufgetreten.

## Fazit

Sowohl die vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Auswertungen zur Anzahl und Rate an infusionsbedingten Reaktionen als auch die grundsätzlich für Dossierbewertungen relevanten Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 infusionsbedingten Reaktion sind aus den oben beschriebenen Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

### 2.1 Zusammenfassung

Durch das vorliegende Addendum ändern sich die Aussagen zum Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa aus der Dossierbewertung A23-95 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pegunigalsidase alfa unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-95 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: 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 fett 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-95>.
2. Chiesi. Pegunigalsidase alfa (Elfabrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1001/#dossier>.
3. Chiesi. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1694: Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1001/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pegunigalsidase alfa: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1001/2024-02-05\\_Wortprotokoll\\_Pegunigalsidase-alfa\\_D-975.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1001/2024-02-05_Wortprotokoll_Pegunigalsidase-alfa_D-975.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom, nach  $\geq 1$  Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-60\\_isatuximab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-60_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).