

Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe)

Addendum zum Projekt A23-79
(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: A23-133

Version: 1.0

Stand: 12.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1700

DOI: 10.60584/A23-133

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe) – Addendum zum Projekt A23-79

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.12.2023

Interne Projektnummer

A23-133

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-133>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe); Addendum zum Projekt A23-79 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-133>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Charlotte Guddat
- Ana Liberman
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Responderanalysen zu mittels R-PAct und PROMIS erhobenen patientenberichteten Endpunkten	2
2.1.1 Verzerrungspotenzial	5
2.1.2 Ergebnisse.....	5
2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	8
2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	8
2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	11
2.3 Zusammenfassung.....	12
3 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Überblick über ersetzte Werte in den Responderanalysen bei den mittels R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkten der Studie PROPEL.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo.....	6
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat vs. Algluco­sidase alfa	9
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa	12
Tabelle 5: Cipagluco­sidase alfa + Miglustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOPD	late-onset Pompe disease
NRI	Non-Response-Imputation
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-PAct	Rasch-built Pompe-specific Activity
SGB	Sozialgesetzbuch
SGIC	Subject's Global Impression of Change

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.12.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-79 (Cipagluco­sidase alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Nachgereichte Daten zu den mittels Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) und Rasch-built Pompe-specific Activity (R-PAct) erhobenen Endpunkten der Gesamtpopulation der Studie PROPEL

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 Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat (im Folgenden Cipaglucosidase alfa + Miglustat) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease [LOPD]) wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) PROPEL eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-79 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten körperliche Funktion (erhoben mittels R-PAct und PROMIS Physical Function), Fatigue (erhoben mittels PROMIS Fatigue), Dyspnoe (erhoben mittels PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (erhoben mittels PROMIS Upper Extremity) bewertet. Dabei wird in der vorliegenden Bewertung eine Verschlechterung um die jeweilige Responseschwelle ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite des Instruments) zu Woche 52 als geeignete Operationalisierung herangezogen (siehe auch Dossierbewertung A23-79).

2.1 Responderanalysen zu mittels R-PAct und PROMIS erhobenen patientenberichteten Endpunkten

Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 relevant für die Nutzenbewertung

Für die Endpunkte körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function), Fatigue (PROMIS Fatigue), Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) lagen im Dossier [3] Responderanalysen zum Auswertungszeitraum bis Woche 52 vor. Dabei wurde eine Patientin oder ein Patient in den Analysen des pU zur Verschlechterung als Responder gewertet, wenn sie oder er zu (irgend-)einem Zeitpunkt im Studienverlauf (bis Woche 52) eine Verschlechterung um das Responsekriterium aufwies. In der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung ist jedoch die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt relevant (d. h. in der Studie PROPEL zum Studienende zu Woche 52). Daher waren die vom pU vorgelegten Responderanalysen für die mittels R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte für die Nutzenbewertung nicht geeignet. In seiner Stellungnahme hat der pU für die mittels R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 vorgelegt. Dies ist sachgerecht.

Vorgehen des pU zur Transformierung der Rohwerte der R-PAct- und PROMIS-Fragebogen

Weiterhin basierte der pU seine Auswertungen für die mittels R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte im Dossier jeweils auf den Rohwerten und nahm – entgegen dem in der Publikation zum R-PAct [4] bzw. den PROMIS-Manualen [5-7] beschriebenen Vorgehen – keine Transformierung der Werte vor. Daher waren die vom pU im Dossier vorgelegten

Auswertungen für die mittels R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die mittels PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkte post hoc durchgeführte Responderanalysen basierend auf transformierten Werten zu Woche 52 vorgelegt.

Gemäß den PROMIS-Manualen [5-7] gibt es – wie bereits in der Dossierbewertung A23-79 beschrieben – 2 Methoden für die Transformierung der Rohwerte: Zum einen die manuelle Transformierung über die Konvertierungstabelle im entsprechenden Manual, zum anderen das sogenannte „Response Scoring Pattern“, das auch bei fehlenden Werten zu einzelnen oder mehreren Items die Generierung eines finalen, transformierten Wertes ermöglicht (z. B. über den HealthMeasures Scoring Service [8]). Der pU gibt im Stellungnahmeverfahren an, die Transformierung nicht mittels Scoring Service (d. h. Response Scoring Pattern) vorgenommen zu haben. Stattdessen verwendet er die Konvertierungstabellen der entsprechenden PROMIS-Manuale [5-7] zur Transformierung der Rohwerte. Dabei haben laut Angabe des pU nur für vollständig ausgefüllte Fragebogen Auswertungen erfolgen können. Das vom pU gewählte Vorgehen bei der Transformierung hat jedoch zur Folge, dass Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten bei einzelnen oder mehreren Items nicht mit einem im Scoring generierten Wert in die Auswertungen eingehen. Für diese Patientinnen und Patienten hat der pU den fehlenden Gesamtscore dann mittels Non-Response-Imputation (NRI) ersetzt. Daraus ergeben sich teilweise sehr hohe Anteile fehlender bzw. ersetzter Werte (siehe Tabelle 1). Beim Endpunkt Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) wurden für 60 % der Patientinnen und Patienten fehlende Werte mittels NRI ersetzt. Die Ergebnisse zum Endpunkt Dyspnoe sind aufgrund des zu hohen Anteils ersetzter Werte für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei den anderen mittels PROMIS erhobenen Endpunkten liegt der Anteil ersetzter Werte zwischen 7 % und 30 % (siehe Tabelle 1), und die jeweiligen Ergebnisse werden in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Umfang ersetzter Werte wird jedoch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.1.1).

Für den R-PAct werden gemäß Publikation [4] die Rohwerte manuell mittels Konvertierungstabelle transformiert. Eine Transformierung der Rohwerte mittels Konvertierungstabelle ist dabei nur möglich, wenn alle Fragen des Fragebogens von der Patientin bzw. dem Patienten ausgefüllt wurden. Der pU verweist in seiner Stellungnahme auf die Publikation zum R-PAct [4] und gibt an, dass jeweils nur für vollständig ausgefüllte Fragebogen Auswertungen erfolgen konnten. Das Vorgehen des pU zur Transformierung der Rohwerte des R-PAct-Fragebogen ist daher adäquat. Es liegt jedoch ein hoher Anteil fehlender Werte vor (24 %; siehe Tabelle 1), die der pU – wie bei den PROMIS-Instrumenten – mittels

NRI ersetzt. Der Umfang ersetzter Werte wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.1.1).

Tabelle 1: Überblick über ersetzte Werte in den Responderanalysen bei den mittels R-PACT und PROMIS erhobenen Endpunkten der Studie PROPEL

Endpunktkategorie (Auswertungszeitpunkt) Endpunkt Ersetzung	CipaglucoSIDase alfa + Miglustat N = 85	AlglucoSIDase alfa + Placebo N = 38
Morbidität (zu Woche 52)		
körperliche Funktion		
R-PACT		
n (%) NRI-ersetzte Werte	23 (27,1)	6 (15,8)
PROMIS Physical Function		
n (%) NRI-ersetzte Werte	15 (17,6)	7 (18,4)
Fatigue (PROMIS Fatigue)		
n (%) NRI-ersetzte Werte	6 (7,1)	2 (5,3)
Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)		
n (%) NRI-ersetzte Werte	50 (58,8)	24 (63,2)
Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)		
n (%) NRI-ersetzte Werte	28 (32,9)	9 (23,7)
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl ersetzter Werte; NRI: Non-Response-Imputation; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; R-PACT: Rasch-built Pompe-specific Activity		

Responsekriterium 15 % für die Nutzenbewertung relevant

Der pU betrachtet in seinen Analysen 15 % der jeweiligen Skalenspannweite (basierend auf den transformierten Werten) als Responseschwelle. So werden Patientinnen und Patienten vom pU als Responder gezählt, wenn sie zu Woche 52 folgende Responseschwellen überschritten haben: ≥ 15 Punkte für den R-PACT (Skalenspannweite 0 bis 100), $\geq 8,025$ Punkte für den PROMIS Physical Function (Skalenspannweite 9,2 bis 62,7), $\geq 6,705$ Punkte für den PROMIS Fatigue (Skalenspannweite 33,1 bis 77,8), $\geq 7,23$ Punkte für den PROMIS Dyspnea Severity (Skalenspannweite 27,7 bis 75,9) bzw. $\geq 6,285$ Punkte für den PROMIS Upper Extremity (Skalenspannweite 16,3 bis 58,2). Patientinnen und Patienten werden vom pU als Non-Responder gewertet, wenn sie zu Woche 52 den jeweiligen Schwellenwert nicht überschritten haben oder keinen Wert zu Woche 52 aufwiesen.

Das in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendete Responsekriterium von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Daher werden die Auswertungen

dieser Responseschwelle jeweils für die Nutzenbewertung herangezogen (mit Ausnahme der Daten zum Endpunkt Dyspnoe [PROMIS Dyspnea Severity; siehe vorherige Ausführungen]).

2.1.1 Verzerrungspotenzial

Das Ergebnis zum Endpunkt Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) wird aufgrund des zu hohen Anteils ersetzter Werte (siehe Tabelle 1) nicht herangezogen, eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Fatigue (PROMIS Fatigue) wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) wird aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte (siehe Tabelle 1) als hoch bewertet.

2.1.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Endpunkten körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function), Fatigue (PROMIS Fatigue) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) sind in Tabelle 2 dargestellt. Für den Endpunkt Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) liegen wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben keine geeigneten Daten vor.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucoxidase alfa + Miglustat vs. Alglucoxidase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucoxidase alfa + Miglustat		Alglucoxidase alfa + Placebo		Cipaglucoxidase alfa + Miglustat vs. Alglucoxidase alfa + Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
PROPEL					
Morbidity (zu Woche 52)					
körperliche Funktion					
R-PAct (Verschlechterung ^b)	85	1 (1)	38	0 (0)	– ^c
PROMIS Physical Function (Verschlechterung ^d)	85	0 (0)	38	1 (3)	– ^c
Fatigue (PROMIS Fatigue; Verschlechterung ^e)	85	5 (6)	38	3 (8)	0,78 [0,18; 3,39]; 0,739
Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity; Verschlechterung ^f)			keine geeigneten Daten ^g		
Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity; Verschlechterung ^h)	85	4 (5)	38	0 (0)	1,41 [0,36; 5,54]; 0,618
<p>a. der pU macht keine Angaben zur Auswertungsmethode; vermutlich analog zu den Auswertungen in seinem Dossier CMH-Methode: stratifiziert nach im 6MWT zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und Enzyersatztherapie-Status; falls in 1 Stratum 1 Nullzelle in der entsprechenden Vierfeldertafel auftrat, wurde ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellohäufigkeiten des Stratums addiert; fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt</p> <p>b. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>c. keine Darstellung der Effektschätzung, da in einem Behandlungsarm keine Person und im anderen Behandlungsarm nur 1 Person ein Ereignis hatte</p> <p>d. Eine Abnahme um $\geq 8,025$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 9,2 bis 62,7).</p> <p>e. Eine Zunahme um $\geq 6,705$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 33,1 bis 77,8).</p> <p>f. Eine Zunahme um $\geq 7,23$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 27,7 bis 75,9).</p> <p>g. Die Ergebnisse zum Endpunkt Dyspnoe sind aufgrund des zu hohen Anteils ersetzter Werte für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.1 des vorliegenden Addendums)</p> <p>h. Eine Abnahme um $\geq 6,285$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 16,3 bis 58,2).</p>					

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Cipaglucoxidase alfa + Miglustat vs. Alglucoxidase alfa + Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucoxidase alfa + Miglustat		Alglucoxidase alfa + Placebo		Cipaglucoxidase alfa + Miglustat vs. Alglucoxidase alfa + Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Response-Imputation; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-PAct: Rasch-built Pompe-specific Activity; RR: relatives Risiko					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Fatigue (PROMIS Fatigue) können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Morbidität

Körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function)

Für den Endpunkt körperliche Funktion (R-PAct, PROMIS Physical Function) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cipaglucoxidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucoxidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (PROMIS Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (PROMIS Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cipaglucoxidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucoxidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity)

Für den Endpunkt Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cipaglucoxidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucoxidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity)

Für den Endpunkt Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Dossierbewertung A23-79 [1]):

- Alter (≥ 18 bis < 35 Jahre vs. ≥ 35 bis < 50 Jahre vs. ≥ 50 bis < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) zurückgelegte Distanz zu Studienbeginn (≥ 75 bis < 150 m vs. ≥ 150 bis < 400 m vs. ≥ 400 m)
- Enzy­mersatztherapie-Status (naiv vs. vorbehandelt)

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

Die vom pU mit dem Dossier vorgelegten Subgruppenanalysen wurden in der Dossierbewertung A23-79 aufgrund fehlender sowie zum Teil diskrepanter Angaben nicht herangezogen. Der pU geht in seiner Stellungnahme nicht auf die in der Dossierbewertung A23-79 angeführten Kritikpunkte ein. Vielmehr geht er bei seinen mit der Stellungnahme nachgereichten Subgruppenanalysen für die mittels R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte (Responderanalysen zu Woche 52 basierend auf transformierten Werten) analog vor, sodass auch hierzu Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter gänzlich fehlen und das vom pU verwendete Modell zur Interaktionstestung weiterhin unklar bleibt.

Insgesamt führen die in der Dossierbewertung A23-79 angeführten und nach dem Stellungnahmeverfahren weiterhin bestehenden Unklarheiten dazu, dass die Subgruppenanalysen des pU nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in der Dossierbewertung A23-79 und in den vorigen Abschnitten dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipaglucoosidase alfa + Miglustat vs. Alglucoosidase alfa (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Cipaglucoosidase alfa + Miglustat vs. Alglucoosidase alfa + Placebo Ereignisanteil (%) bzw. Änderung zu Woche 52 (MW) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (zu Woche 52)		
körperliche Belastbarkeit		
6MWT [Meter]	21,44 vs. 16,11 MD: 5,33 [–15,21; 25,88] p = 0,608	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
motorische Funktion		
GSGC Gesamtwert	–0,56 vs. 0,74 MD: –1,30 [–2,34; –0,26] p = 0,015 SMD: –0,51 [–0,94; –0,08] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion		
R-PAct (Verschlechterung)	1 % vs. 0 % RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PROMIS Physical Function (Verschlechterung)	0 % vs. 3 % RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (PROMIS Fatigue; Verschlechterung)	6 % vs. 8 % RR: 0,78 [0,18; 3,39] p = 0,739	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe (PROMIS Dyspnea Severity; Verschlechterung)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity; Verschlechterung)	5 % vs. 0 % RR: 1,41 [0,36; 5,54] p = 0,618	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
allgemeines körperliches Wohlbefinden (SGIC; Verschlechterung)	18 % vs. 29 % RR: 0,65 [0,33; 1,26] p = 0,199	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Atemanstrengung (SGIC; Verschlechterung)	8 % vs. 11 % RR: 0,79 [0,23; 2,75] p = 0,715	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Muskelkraft (SGIC; Verschlechterung)	18 % vs. 29 % RR: 0,65 [0,34; 1,25] p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipaglusosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cipaglusosidase alfa + Miglustat vs. Alglucosidase alfa (mehreseitige Tabelle)

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

2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Resultate der Dossierbewertung A23-79 [1] und des vorliegenden Addendums A23-133, die in die Gesamtaussage des Zusatznutzens einfließen, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa

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

In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie PROPEL wurde die Symptomatik der Patientinnen und Patienten neben verschiedenen Funktionstests über zahlreiche patientenberichtete Endpunkte (14 Instrumente) erhoben. Für zwei dieser Endpunkte zeigen sich positive Effekte für Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Algluco­sidase alfa: Für die Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering. Diese Endpunkte wurden jeweils mittels einzelner Fragen (Subject's Global Impression of Change [SGIC]) erhoben. Im Stellungnahmeverfahren wurden Daten zu den Instrumenten PROMIS sowie R-PAct nachgereicht. Insbesondere die PROMIS-Instrumente bilden die Symptomatik umfangreich ab. Die Ergebnisse zu den mittels PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkten bestätigen die beobachteten positiven Effekte nicht, stellen diese jedoch auch nicht grundsätzlich infrage. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend ergibt sich in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) der späten Verlaufsform (LOPD) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Algluco­sidase alfa.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat aus der Dossierbewertung A23-79: Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) der späten Verlaufsform (LOPD) gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-79 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Cipaglucoxidase alfa + Miglustat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an GAA) der späten Verlaufsform (LOPD)	Alglucosidase alfa ^b	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patientinnen und Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. In die Studie PROPEL wurden Patientinnen und Patienten mit FVC im Sitzen $\geq 30\%$ eingeschlossen, die im 6MWT ≥ 75 m und $\leq 90\%$ des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene erreichten, und im Wachzustand keine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung > 6 Stunden pro Tag benötigten (siehe Dossierbewertung A23-79 [1]). Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit schwererer Beeinträchtigung der Lungenfunktion und körperlichen Belastbarkeit übertragen werden können.</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FVC: forcierte Vitalkapazität; GAA: saure α-Glucosidase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LOPD: late-onset Pompe disease</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cipagluco­sidase alfa (Morbus Pompe); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-79_cipagluco­sidase-alfa_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Amicus Therapeutics. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1668: Cipagluco­sidase alfa (Morbus Pompe) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/983/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Amicus Therapeutics. Cipagluco­sidase alfa (POMBILITI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/983/#dossier>.
4. van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT et al. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. Neuromuscul Disord 2013; 23(3): 256-264. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.024>.
5. PROMIS. Dyspnea Scoring Manual; A brief guide to scoring the PROMIS Dyspnea instruments [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manuals_/PROMIS_Dy spnea_Scoring_Manual.pdf.
6. PROMIS. User Manual And Scoring Instructions; PROMIS Fatigue [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Fatigue_User_Manual_and_Scoring_Instructions_02202023.pdf.
7. PROMIS. User Manual And Scoring Instructions; PROMIS Physical Function [online]. 2023 [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/Scoring_Manual_Only/PROMIS_Physical_Function_User_Manual_and_Scoring_Instructions_08Sept2023.pdf.
8. HealthMeasures. HealthMeasures Scoring Service powered by Assessment Center; An application to score PROMIS, NIH Toolbox, and Neuro-QoL instruments [online]. 2023 [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://www.assessmentcenter.net/ac_scoring-service/.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.