

## 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.