



(21815, 21825) POMBILITI und OPFOLDA, Amicus Therapeutics Switzerland GmbH

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025 mit Wiedererwägung per 1. Februar 2025

1 Zulassung Swissmedic

POMBILITI und OPFOLDA wurden von Swissmedic per 4. Juli 2024 mit folgenden Indikationen zugelassen:

„POMBILITI (Cipaglucosidase alfa) ist eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (lateonset Pompe disease, LOPD).“

„OPFOLDA (Miglustat) ist ein Enzymstabilisator von Cipaglucosidase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Wirkmechanismus¹

Morbus Pompe wird durch einen Mangel an saurer alpha-Glucosidase (GAA) verursacht, die Glykogen im Lysosom zu Glukose abbaut. Cipaglucosidase alfa soll das fehlende oder beeinträchtigte körpereigene Enzym ersetzen.

Cipaglucosidase alfa wird durch Miglustat stabilisiert, wodurch der Verlust an Enzymaktivität im Blut während der Infusion minimiert wird.

Krankheit²

Der Morbus Pompe (alpha-Glukosidase-Mangel) ist eine angeborene, autosomal rezessiv vererbte, progrediente, sogenannte lysosomale Speichererkrankung. Lysosomen sind kleinste Zellbestandteile, in denen bestimmte Stoffe wie Glykogen (Speicherform von Zucker) gespeichert und abgebaut werden. Zum Abbau des gespeicherten Glykogens ist unter anderem das Enzym alpha-Glukosidase notwendig. Genetische Veränderungen (Mutationen) im Gen der sauren alpha-Glukosidase führen zu einer verringerten Bildung oder Aktivität des Enzyms und damit zu einem gestörten Abbau des Glykogens in den Lysosomen. Die übermässige Speicherung des Glykogens führt dann zu Funktionsstörungen in mehreren Organen, insbesondere in der Muskulatur und dem Herzen.

¹ Fachinformation von POMBILITI

² www.orpha.net

Die Erkrankung wird in eine infantile Form mit Erkrankungsbeginn im Säuglingsalter (IOPD) und einen Typ mit Erkrankungsbeginn in der Jugend oder im Erwachsenenalter (LOPD) eingeteilt. Der Beginn des Auftretens der Symptome, die Symptomatik an sich und der Verlauf der Erkrankung sind äußerst variabel und fließend. Ein Erkrankungsbeginn im Neugeborenenalter, in den ersten Lebenswochen, ist ebenso möglich wie im Erwachsenenalter.

Krankheitsbild (Symptome)³

Die klinischen Symptome wie auch der Erkrankungsbeginn und Verlauf des LOPD können sehr unterschiedlich sein. Es werden häufig von Schwierigkeiten beim Sport oder Treppensteigen, beim Aufstehen aus dem Sitzen oder Liegen, leichte Erschöpfbarkeit und von Muskelkrämpfen berichtet. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu Schwächen der Gliedgürtelmuskulatur (Schultergürtel und Beckengürtel) und Atemmuskulatur, die zu motorischen und respiratorischen Schwierigkeiten führt. Folglich benötigen Patienten und Patientinnen mit Morbus Pompe häufig Rollstühle für die Mobilität und Beatmungsgeräte zur Unterstützung der Atmung. Enzymaktivitäten über 50% des Normalen gehen nicht mit Symptomen einher.

Abbildung 1: Verlauf Morbus Pompe. Quelle: Sanofi



Standard of Care⁴

Zur Therapie von Morbus Pompe werden intravenös verabreichte, langfristige Enzyersatztherapien (Enzyme Replacement Therapy [ERT]) genutzt. In der Schweiz sind derzeit die Wirkstoffe Alglucosidase alfa (MYOZYME) und Avalglucosidase alfa (NEXVIADYME) für diese Indikation zugelassen und vergütet. Weiterhin können symptomatische Massnahmen zur Therapie genutzt werden wie Physio-, Ergo-, Atem- und Sprachtherapie, Beatmung und/oder medikamentöse Behandlung der Herzschwäche und chirurgische Eingriffe.

Klinische Entwicklung von Cipaglucosidase alfa/Miglustat⁵

Die klinische Entwicklung von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat zielte darauf ab, das therapeutische Spektrum für Patienten mit LOPD durch eine wirksame und sichere Therapieoption zu erweitern, die eine hohe Bioverfügbarkeit ausweist. Dies ist von Bedeutung, da Patienten, welche eine Therapieverschlechterung oder ein Therapieplateau mit bisher verfügbaren ERT erlebten, ansonsten keine weiteren effektiven Therapieoption hatten.

³ www.orpha.net

⁴ www.doccheck.com

⁵ Keyfacts ZulassungsinhaberIn

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin reichte drei Studien ein, welche in untenstehender Tabelle zusammengefasst sind.

Die Wirksamkeit wird anhand der pivotalen Studie PROPEL beurteilt. Die Sicherheit wird anhand aller drei Studien bewertet.

Studienphase	Studiendesign	Population	Intervention
Phase 1/2	First in human, offen, aufsteigende Dosis	N= 29 Erwachsene LOPD Patienten -Gehfähig/nicht gehfähig -ERT vorbehandelt/therapienaiv	Stufe 1: aufsteigende Dosis 5, 10 und 20 mg/kg Cipagluco­sidase alfa, single dose Stufe 2: 3 Dosen 20 mg/kg Cipagluco­sidase alfa + 130 mg Miglustat Q2W , gefolgt von 3 Dosen 20 mg/kg Ci­pagluco­sidase alfa + 260 mg Miglustat Q2W Stufe 3 und 4: 20 mg/kg Ci­pagluco­sidase alfa + 260 mg Miglustat Q2W
Abgeschlossene Phase 3 pivotale Studie "PROPEL"	Doppelt verblindet, randomisiert, aktiv kontrolliert, multi-zentrisch	N= 123 Erwachsene LOPD Pati­enten -gehfähig -ERT vorbehandelt/therapienaiv	Cipagluco­sidase alfa + Miglustat Q2W: 20 mg/kg Cipagluco­sidase alfa + 195 mg <50 kg oder 260 mg ≥50 kg Miglustat vs. Algluco­sidase alfa + Placebo Q2W: 20 mg/kg Algluco­sidase alfa + Placebo
Laufende Phase 3 Langzeitstudie	Offen, Erweiterung der PROPEL Studie	N=118 Teilnehmer der PROPEL Studie	Cipagluco­sidase alfa + Miglustat Q2W: 20 mg/kg Cipagluco­sidase alfa + 195 mg <50 kg oder 260 mg ≥50 kg Miglustat

Tabelle 1: Studienlage

Studie 1

PROPEL Studie, Schoser et. al., Safety and efficacy of cipagluco­sidase alfa plus miglustat ver­sus algluco­sidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial, Lancet Neurol 2021; 20: 1027–37

Design

Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase 3 Studie mit parallelen Behandlungsgruppen zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cipagluco­sidase alfa plus Miglustat in erwachse­nen Patienten mit LOPD.

Dabei wurden Patienten eingeschlossen, die bereits mit einer ERT behandelt wurden (seit mindestens 2 Jahren), sowie ERT-naive Patienten. Ausserdem konnten die Patienten laufen.

123 Patienten wurden 2:1 randomisiert, um entweder Cipagluco­sidase alfa plus Miglustat (n=85) oder Algluco­sidase alfa plus oral Placebo (n=38) jede zweite Woche zu bekommen über eine Dauer von 52 Wochen (ITT Population).

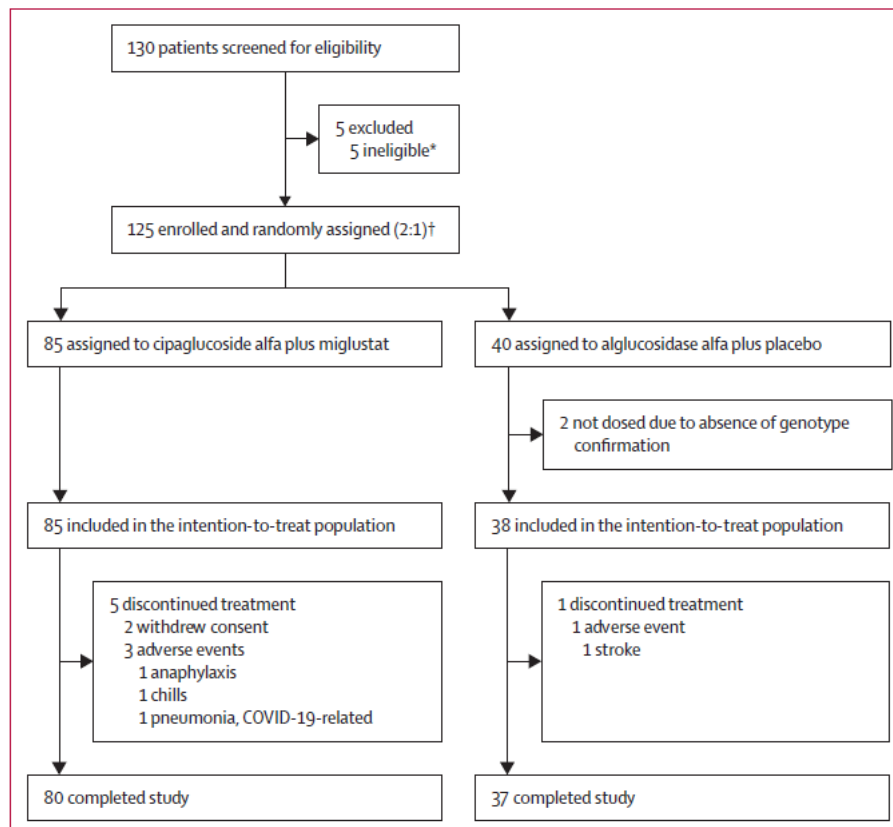


Figure 1: Trial profile

One patient in the alglucosidase alfa plus placebo group who completed the study was deemed to have deliberately underperformed in eligibility assessments at baseline, and was excluded from the efficacy analyses. *Five patients signed an informed consent form but did not meet study inclusion criteria and were therefore not randomly assigned. †Randomisation was stratified by previous enzyme replacement therapy status and 6-min walk distance at baseline.

Stratifiziert wurde nach 6-Minuten Laufdistanz (6-MWD) und nach vorherigem Enzymtherapie-Status.

Ziel der Studie war es eine **Überlegenheit (Superiority)** von Cipaglusosidase alfa plus Miglustat gegenüber Alglucosidase plus Placebo in der intention-to-treat (ITT) Population zu zeigen. Die ITT-Population war definiert als jene Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben.

Die demografischen Merkmale waren in den zwei Behandlungsarmen vergleichbar.

Ein- und Ausschlusskriterien

Haupteinschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Körpergewicht ≥ 40 kg
- Gesicherte LOPD-Diagnose
- ERT-vorbehandelt, d.h., Behandlung mit 20 mg/kg Alglucosidase alfa alle 2 Wochen seit mindestens 2 Jahren
- ERT-naiv, d.h., ohne jegliche ERT-Behandlung, weder als Studienmedikation noch als kommerziell verfügbare ERT
- FVC im Sitzen von mindestens 30% des prognostizierten Wertes für gesunde Erwachsene
- Zwei gültige 6MWT bei der Screening-Visite:
- Die 6MWD beträgt bei beiden Tests ≥ 75 Meter
- Beide 6MWD-Werte liegen $\leq 90\%$ des Vorhersagewertes für gesunde Erwachsene
- Der niedrigste Wert für 6MWD liegt $\leq 20\%$ unter dem höchsten Wert

Hauptausschlusskriterien:

- Prüftherapie oder pharmakologische Behandlung für Morbus Pompe, ausser Alglucosidase alfa, innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Tag 1 der Studie

- Vorangegangene Genterapie für Morbus Pompe
- Benötigte Beatmungsunterstützung für mehr als 6 Stunden pro Tag im Wachzustand
- Einnahme von in der Studie verbotenen Medikamenten (Miglitol, Miglustat, Acarbose oder Voglibose) innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 der Studie
- Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe in Cipaglucosidase alfa, Alglucosidase alfa oder Miglustat
- Krankheit oder andere Umstände, die ein unangemessenes Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellen oder seine Fähigkeit an der Studie teilzunehmen beeinträchtigen könnten

Intervention

Patienten erhielten über 52 Wochen eine der folgenden Behandlungen:

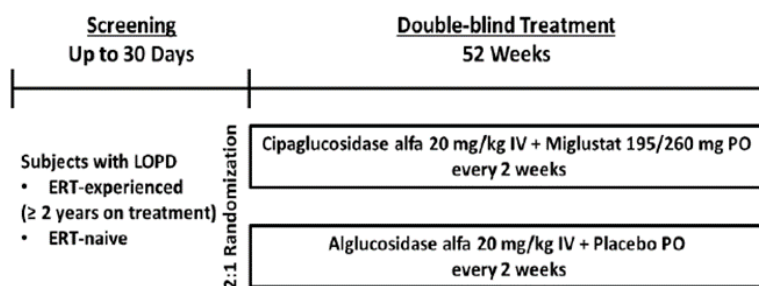
Cipaglucosidase alfa + Miglustat (insgesamt: n=85, ERT vorbehandelt: n=65)

- 20 mg/kg Cipaglucosidase alfa wurde alle 2 Wochen intravenös als Infusion verabreicht. Miglustat wurde 1 Stunde vor der Infusion oral verabreicht, 195 mg für Patienten mit einem Körpergewicht <50 kg und 260 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥50 kg

Alglucosidase alfa + Placebo (insgesamt: n=38, ERT vorbehandelt: n=30)

1. 20 mg/kg Alglucosidase alfa wurde alle 2 Wochen intravenös als Infusion verabreicht; Placebo wurde 1 Stunde vor der Infusion oral verabreicht.

Abbildung 2: Intervention der PROPEL Studie



Bemerkung

Die in der PROPEL Studie eingeschlossenen Patienten mit ERT-Vorbehandlung zeigten insgesamt einen schlechteren Gesundheitszustand zu Baseline und repräsentieren eine schwerer von der Erkrankung betroffene Subpopulation als ERT-naive Patienten. Siehe untenstehende Tabelle.

Merkmal	ERT vorbehandelt (n=95)	ERT naiv (n=28)
Medianes Alter bei Diagnose (in Jahren)	37.6	45.5
Verwendung von Hilfsmitteln (in %)	28.4	3.6
Stürze in Anamnese (in %)	53.7	35.7
6MWD Median zu Baseline (in Metern)	347.5	379.8
6MWD ≥75 m bis <150 m zu Baseline (in %)	8.4	0

Tabelle 2: Unterschied Patienten mit ERT Vor-

behandlung und ERT-naive Patienten.

117 Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Studie schlossen die Studie ab. Sechs Patienten brachen die Studie frühzeitig ab (einer in der Vergleichsgruppe und 5 in der Verumgruppe).

Primärer Endpunkt

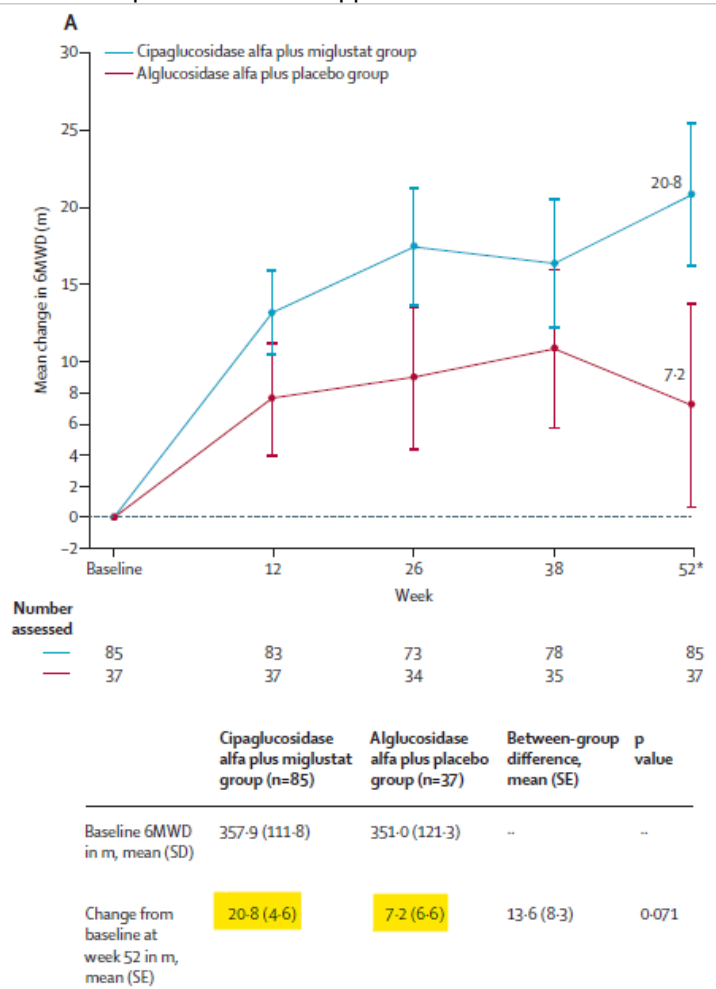
Der primäre Endpunkt war die Änderung der zurückgelegten 6-minütigen Gehdistanz (6MWD) von Baseline zu Woche 52, getestet durch den 6-min. Gehtest (6MWT) (95% CI, zweiseitiger p-Wert: 0.071).

Test auf Superiority.

Die 6MWD ist die im 6MWT gemessene Strecke, die eine Person über sechs Minuten auf einem harten, ebenen Untergrund zurücklegen kann und stellt ein Mass für die Krankheitsprogression bei Morbus Pompe-Patienten dar.

Resultat ITT-Population (n=123)

In Woche 52 betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der 6MWD **20.8 m** (SE 4.6) in der Cipagluscosidase alfa plus Miglustat-Gruppe gegenüber **7.2 m** (SE 6.6) in der Alglucosidase alfa plus Placebo-Gruppe.



Eine statistische Überlegenheit (Superiority) konnte für den primären Endpunkt nicht gezeigt werden.

Subgruppenanalyse

In der **ERT-erfahrenen Studienpopulation (n=95)** betrug unter Verwendung desselben Modells die mittlere Verbesserung der 6MWD +15,8 m (95% CI 8,3, 23,4) für die Cipagluscosidase alfa/Miglustat-Gruppe und +0,9 m (95% CI -10,2, 12,1) für die Alglucosidase alfa/Placebo-Gruppe.

Bei **ERT-naiven Patienten (n=27)** hatte Alglucosidase alfa plus Placebo einen numerischen Vorteil gegenüber Cipagluscosidase alfa plus Miglustat. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (mittlere Veränderung der 6MWD 38.3 m [SE 11.1] gegenüber 33.4 m [10.9], p=0.60).

Sekundäre Endpunkte

Da der primäre Endpunkt keine statistische Signifikanz erreichte, wurden die nachfolgenden wichtigsten sekundären Endpunkte als nominale statistische Bewertungen der Überlegenheit interpretiert.

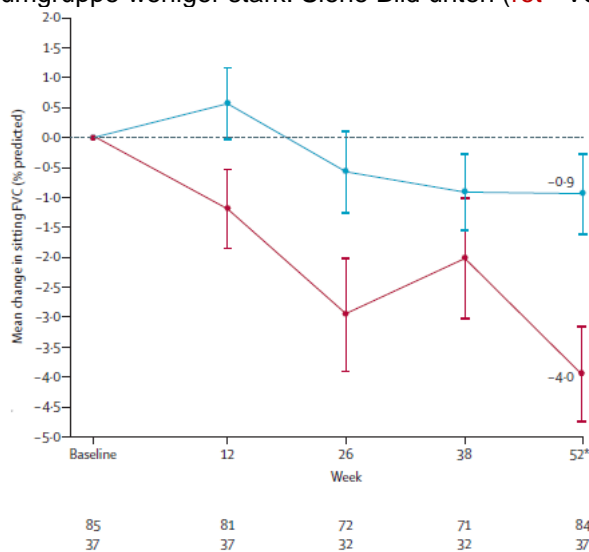
Sekundäre Hauptendpunkte waren:

- Änderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sitzen von Baseline zu Woche 52

- Änderung des manuellen Muskelfunktionstest (MMT) Lower Extremity von Baseline zu Woche 52
- Änderung der 6MWD von Baseline zu Woche 52
- Änderung des Patient-reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Physical Function Gesamtergebnisses von Baseline zu Woche 52
- Änderung des PROMIS-Fatigue Gesamtergebnisses von Baseline zu Woche 52
- Änderung des Gait, Stair, Gowers' Maneuver, Chair (GSGC) Test Gesamtergebnisses von Baseline zu Woche 52

Resultat Änderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sitzen von Baseline zu Woche 52 (First key secondary endpoint)

Die mittlere LS (least squares) -Änderung gegenüber dem Ausgangswert für den im Sitzen vorhergesagten %FVC zeigte eine Veränderung von -0.9 % gegenüber -4.0 % in der Alglucosidase-Alfa/Placebo-Gruppe. Dies bedeutet, dass in beiden Gruppen die FVC abgenommen hat, jedoch in der Verumgruppe weniger stark. Siehe Bild unten (rot= Vergleichstherapie, blau= Verum).



	Cipaglusosidase alfa plus miglustat group (n=85)	Alglucosidase alfa plus placebo group (n=37)	Between-group difference, mean (SE)	p value
Baseline FVC (% predicted), mean (SD)	70.7% (19.6)	69.7 (21.5)	--	--
Change from baseline at week 52 in % predicted, mean (SE)	-0.9% (0.7)	-4.0% (0.8)	3.0% (1.2)	0.023

Alle Resultate (primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte zusammengefasst)

Die meisten der wichtigsten sekundären Endpunkte zeigten bessere Werte in der Verum Gruppe als im Kontrollarm. Schlechtere Ergebnisse zeigte der PROMIS-fatigue score in der Verum-Gruppe.

Endpoint hierarchy		Cipaglicosidase alfa plus miglustat group (n=85)		Alglucosidase alfa plus placebo group (n=37)		Least square mean difference (95% CI)
		Baseline, mean (SD); n	Change from baseline at week 52, mean (SD, SE); n	Baseline, mean (SD); n	Change from baseline at week 52, mean (SD, SE); n	
Motor function						
6MWD, m	Primary	357.9 (111.8); 85	20.8 (42.8, 4.6); 85	351.0 (121.3); 37	7.2 (40.3, 6.6); 37	13.7 (-1.2 to 28.5)
GSG total score	Key secondary	14.5 (5.2); 74	-0.5 (2.5, 0.3); 72	14.5 (4.7); 32	0.8 (1.8, 0.3); 30	-1.4* (-2.5 to -0.4)
10-m walk, m	Other secondary	9.7 (7.6); 80	-0.5 (5.8, 0.6); 80	9.6 (5.5); 35	1.9 (6.0, 1.0); 35	-2.7* (-5.0 to -0.3)
Four-stair climb, s	Other secondary	14.1 (7.0); 79	-8.5 (7.0, 1.7); 78	8.2 (9.6); 35	0.3 (5.7, 1.0); 34	-3.1 (-6.3 to 0.0)
Gower's manoeuvre, s	Other secondary	10.8 (7.5); 61	-0.3 (5.8, 0.7); 61	19.8 (25.2); 27	-2.2 (6.9, 1.4); 25	1.6 (-1.5 to 4.7)
Rising from chair, s	Other secondary	13.6 (8.6); 77	-10.2 (8.4, 9.7); 77	4.5 (5.2); 33	-0.5 (3.9, 0.7); 33	-0.8 (-2.4 to 0.7)
Timed up and go, s	Other secondary	12.9 (10.1); 75	-0.3 (8.5, 1.0); 75	12.8 (8.9); 32	-0.1 (2.7, 0.5); 31	-0.5 (-3.4 to 2.4)
6MWD, % predicted	Other secondary	57.8% (15.8); 85	4.1% (7.0, 0.8); 85	56.0% (17.3); 37	1.6% (6.0, 1.0); 37	2.4% (-0.3 to 5.0)
Pulmonary function						
Sitting FVC, % predicted	Key secondary	70.7% (19.6); 85	-0.9% (6.2, 0.7); 84	69.7% (21.5); 37	-4.0% (4.9, 0.8); 37	2.7%* (0.4 to 5.0)
Sitting SVC, % predicted	Other secondary	69.9% (17.9); 85	-2.3% (8.9, 1.0); 83	68.6% (20.7); 36	-5.9% (8.6, 1.5); 35	2.8% (-0.8 to 6.5)
Maximum vital capacity, % predicted	Other secondary	72.3% (19.1); 85	-1.2% (6.0, 0.7); 84	70.9% (20.9); 37	-3.9% (5.0, 0.8); 37	2.4%* (0.2 to 4.7)
MIP, % predicted	Other secondary	61.8% (26.2); 85	2.1% (19.2, 2.1); 84	59.9% (21.0); 37	-2.7% (16.9, 2.8); 37	4.2% (-3.4 to 11.8)
MEP, % predicted	Other secondary	70.7% (22.6); 85	0.6% (21.9, 2.4); 84	65.1% (20.5); 37	-1.6% (12.8, 2.1); 37	1.9% (-5.5 to 9.2)
SNIP, % predicted	Other secondary	46.7% (23.3); 85	2.2% (15.0, 1.6); 84	46.2% (26.6); 37	2.8% (23.8, 3.9); 37	-3.1% (-10.2 to 3.9)
Muscle strength						
Lower MMT score	Key secondary	28.0 (5.8); 84	1.6 (3.8, 0.4); 80	27.7 (6.2); 37	0.9 (2.6, 0.4); 34	1.0 (-0.5 to 2.4)
Upper MMT score	Other secondary	34.3 (3.6); 84	1.5 (3.4, 0.4); 83	34.7 (4.9); 37	0.7 (3.6, 0.6); 37	0.9 (-0.2 to 2.1)
Total MMT score	Other secondary	62.3 (8.2); 84	3.1 (6.3, 0.7); 80	62.4 (9.7); 34	1.4 (4.4, 0.8); 34	2.2 (-0.1 to 4.5)
Total QMT score, kg	Other secondary	165.8 (68.9); 82	6.9 (55.1, 6.1); 81	158.8 (80.1); 36	8.2 (31.2, 5.2); 36	3.0 (-15.7 to 21.7)
Patient-reported outcomes						
PROMIS—physical function score	Key secondary	66.9 (12.3); 84	1.9 (7.5, 0.8); 84	68.0 (13.1); 37	0.2 (10.8, 1.8); 37	1.9 (-1.5 to 5.3)
PROMIS—fatigue score	Key secondary	22.3 (8.3); 85	-2.0 (5.8, 0.6); 85	21.1 (6.1); 37	-1.7 (6.6, 1.1); 37	0.0 (-2.1 to 2.2)
Biomarkers						
Urinary Hex4, mmol/mol creatinine	Pharmacodynamic	4.6 (3.4); 84	-1.9 (2.4, 0.3); 84	6.9 (6.9); 37	1.2 (4.4, 0.7); 37	-2.5* (-3.7 to -1.3)
Serum creatine kinase, U/L	Pharmacodynamic	447.0 (399.5); 85	-130.5 (231.2, 25.1); 85	527.8 (426.6); 37	60.2 (159.5, 26.2); 37	-176.0* (-244.4 to -107.6)

Tabelle 3: Resultate der Endpunkte zusammengefasst

Sicherheitsrelevante Aspekte

	Cipaglicosidase alfa plus miglustat group (n=85)	Alglucosidase alfa plus placebo group (n=38)
Treatment-emergent adverse events	81 (95%)	37 (97%)
Treatment-emergent adverse events potentially related to treatment	26 (31%)	14 (37%)
Serious treatment-emergent adverse events	8 (9%)	1 (3%)
Serious treatment-emergent adverse events potentially related to treatment	1 (1%)	0
Treatment-emergent adverse events leading to study withdrawal	3 (4%)	1 (3%)
Treatment-emergent adverse events leading to death	0	0
Infusion-associated reactions	21 (25%)	10 (26%)
Treatment-emergent adverse events by preferred term		
Fall	25 (29%)	15 (39%)
Headache	20 (24%)	9 (24%)
Nasopharyngitis	19 (22%)	3 (8%)
Myalgia	14 (16%)	5 (13%)
Arthralgia	13 (15%)	5 (13%)
Urinary tract infection	12 (14%)	2 (5%)
Diarrhoea	11 (13%)	4 (11%)
Pain in extremity	11 (13%)	2 (5%)
Nausea	10 (12%)	8 (21%)
Musculoskeletal pain	10 (12%)	2 (5%)
Oropharyngeal pain	10 (12%)	2 (5%)
Back pain	9 (11%)	7 (18%)
Fatigue	8 (9%)	5 (13%)

Data are n (%); n indicates number of people. Treatment-emergent adverse events by preferred term include any events that occurred in at least 10% of participants in either group; preferred terms were coded with MedDRA version 22.0.

Tabelle 4: Resultate der Sicherheitsanalyse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei acht Patienten in der Cipaglicosidase alfa plus Miglustat-Gruppe auf, wobei nur ein Ereignis (Anaphylaxie) mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht wurde. Es gab keine Todesfälle während der Studie.

Die mittlere Dauer der Exposition mit Cipaglicosidase alfa plus Miglustat betrug 11.8 Monate, die maximale Dauer der Exposition 14.8 Monate.

Cipaglicosidase alfa plus Miglustat wurde im Allgemeinen gut vertragen. Das allgemeine Sicherheitsprofil war ähnlich wie dem von Alglucosidase alfa plus Placebo. In der Verum-Gruppe traten bei 95% der Teilnehmenden ein arzneimittelbedingtes unerwünschtes Ereignis auf, während es in der Vergleichsgruppe 97% waren. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse in beiden Gruppen waren Sturz, Kopfschmerzen und Nasopharyngitis, wobei Stürze in der Vergleichsgruppe häufiger gemeldet wurden. Kopfschmerzen traten gleich häufig auf und Nasopharyngitis trat in der Verum-Gruppe häufiger auf.

Drei Ereignisse in der Verum-Gruppe führten zum Abbruch der Studie:

- einen Schüttelfrost (schwer)
- eine Anaphylaxie (schwer)
- eine Lungenentzündung (COVID-19, mässig)

Ein unerwünschtes Ereignis in der Vergleichsgruppe führte zum Abbruch der Studie: Schlaganfall, nicht auf die Behandlung zurückzuführen.

Medizinische Leitlinien

Nur die USA erwähnt in Ihren Leitlinien bei der Behandlung von LOPD die Kombination von Cipaglu-
cosidase alfa + Miglustat.

Schweiz

Die Schweizerische Muskelgesellschaft⁶ beschreibt die folgenden Behandlungsmöglichkeiten bei Mor-
bus Pompe:

*„Der Gendefekt bei Morbus Pompe kann bis zum heutigen Zeitpunkt nicht ursächlich behoben wer-
den. Behandlungsmassnahmen können die Lebensqualität der Betroffenen jedoch massgeblich unter-
stützen, indem sie helfen die schwindende Muskelkraft zu erhalten und nachteilige Einflüsse wie Über-
gewicht und Fehlstellungen zu vermeiden. Auch die Ergotherapie kann helfen die Lebensqualität zu
erhalten. Massgeblich für das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten sind das psychische
Wohlbefinden und ein multidisziplinärer Ansatz der unterstützenden Pflege. Folgende therapeutischen
Massnahmen sind dabei zu berücksichtigen.“*

- Atemtherapie
- Ernährung und Diätetik
- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Enzyersatztherapie mit Alglucosodase alfa

Deutschland

Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.⁷ beschreibt die folgenden Behandlungsmöglichkei-
ten bei Morbus Pompe:

- Physiotherapie
- Atemtherapie
- Beatmung
- Medikamentöse Therapie der Herzschwäche
- Lebenslange Enzyersatztherapie

USA, 2024

Die National Organization for Rare Disorders⁸ beschreibt folgende Behandlungsmöglichkeiten:

- ERT mit Alglucosidase alfa
- ERT mit Avalglucosidase alfa
- Physiotherapie
- Beatmung
- Ergotherapie
- Sprachtherapie
- Chirurgische Eingriffe für bestimmte orthopädische Symptome

*“In 2023, the combination therapy of **cipaglucosidase alfa-atga** (Pombiliti) and **miglustat** (Opfolda)
was FDA approved to treat adults with late-onset Pompe disease who weigh ≥ 40 kg **and are not im-
proving on their current enzyme replacement therapy.**”*

Australien, 2022

Das Australische Department of Health and Aged Care⁹ beschreibt Folgendes:

*“There are two drugs currently subsidised through the Life saving drugs program (LSDP) for the treat-
ment of infantile-onset and late-onset Pompe disease. The generic names for these drugs are algluco-
sidase alfa and avalglucosidase alfa. The trade names for these drugs are Myozyme® and
Nexviazyme®. The Therapeutic Goods Administration (TGA) registration and Product Information for
alglucosidase alfa (Myozyme®) and avalglucosidase alfa (Nexviazyme®) can be found on the TGA’s
website. Treating physicians can request the most appropriate drug to treat their patient. In line with
the Product Information, avalglucosidase alfa can only be used for patients who are one year of age
and older.”*

⁶ www.muskelgesellschaft.ch/diagnosen/morbus-pompe

⁷ www.dgm.org/sites/default/files/2022-11/Morbus%20Pompe_08_2018.pdf

⁸ [National Organization for Rare Disorders | NORD \(rarediseases.org\)](http://NationalOrganizationforRareDisorders|NORD(rarediseases.org))

⁹ www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/09/life-saving-drugs-program-pompe-disease-guidelines.pdf

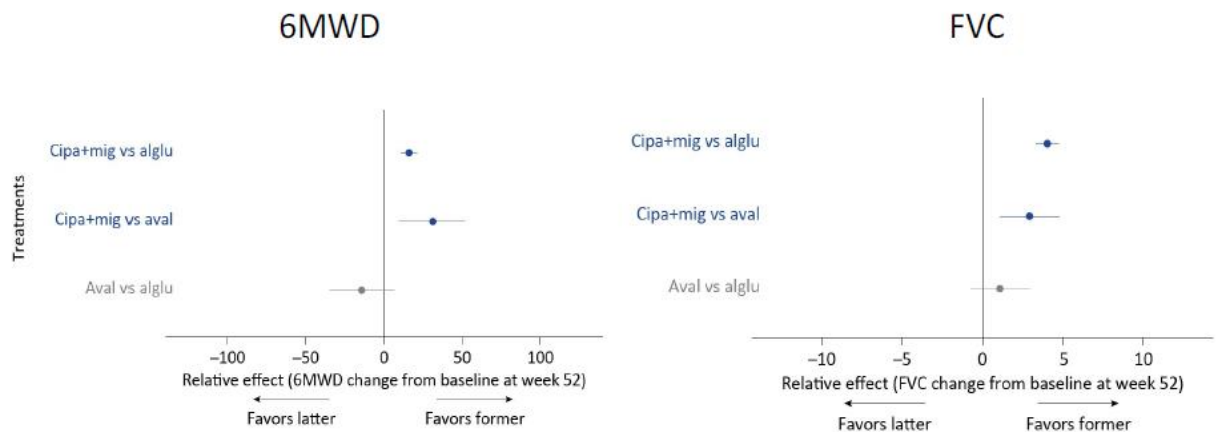
Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der PROPEL Studie wurden Vorteile der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa/Placebo nachgewiesen. Es zeigten sich dabei patientenrelevante Vorteile (**statis­tisch nicht signifikant**) bezüglich der Gehstrecke (6MWD), der Lungenfunktion (FVC), der Bewegungsfähigkeit und der Muskelfunktion. Ergebnisse der PROPEL zeigten auch, dass die Patienten in der Verumgruppe müder sind als im Vergleichsarm. In ERT-vorbehandelten Patienten fielen die Vorteile der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa/Miglustat stärker aus, als bei ERT-naiven Patienten.

Information von der Zulassungsinhaberin betreffend Cipagluco­sidase alfa/Miglustat vs. Avalglucosidase alfa (NEXVIADYME)

«Es liegen keine direkt vergleichenden klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ci­pagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber Avalglucosidase alfa vor. Daten aus PROPEL und anderen klinischen Studien deuten darauf hin, dass eine ERT-Vorbehandlung einen Behandlungseffekt modifi­ziert. Daher ist eine einfache Network Meta-Analysis nicht geeignet, da sie die Auswirkungen einer vorherigen ERT-Behandlung nicht angemessen berücksichtigt. Stattdessen wurde Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber Avalglucosidase alfa mittels multi-level network meta regression (ML-NMR) indirekt verglichen.

Zwei ML-NMRs mit unterschiedlichen Datenpools wurden durchgeführt, wobei bei beiden ML-NMRs die Behandlung mit Alglucosidase alfa als „common comparator“ diente. In der ersten ML-NMR wur­den nur die randomisierten klinischen Studien (RCTs) mit direktem Vergleich zu Alglucosidase alfa einbezogen. Die zweite ML-NMR umfasste zusätzlich zu den RCTs noch einarmige Studien, wodurch ERT-vorbehandelte Patienten angemessen berücksichtigt wurden, was für die reale Patientengruppe besonders relevant ist. Die jeweiligen Behandlungsarme der einarmigen Studien wurden anhand eines Vergleiches der Baseline Charakteristika mit einem passenden Vergleichsarm aus den RCTs ver­glichen. Das dadurch erstellte Datenset zeigte eine signifikante Überlegenheit von Cipagluco­sidase alfa gegenüber Avalglucosidase alfa in den beiden betrachteten Parametern der Gehdistanz mittels 6MWD ($p = 0.004$) und Lungenfunktion mittels FVC ($p = 0.002$).»



Abkürzungen: 6MWD: 6-min Gehdistanz; Alglu: Alglucosidase alfa; Aval: Avalglucosidase alfa; Cipa+mig: Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat; FVC: Forcierte Vitalkapazität.

Abbildung 3: POMBILITI und OPFOLDA vs. NAXVIADYME

Bemerkung ZI:

«Die Studienpopulationen unterscheiden sich vor allem bei den RCTs. Die Phase 3 Studie COMET (N = 100), welche Avalglucosidase alfa gegenüber Alglucosidase alfa verglich, schloss ausschliesslich ERT-naive Patienten ein. Die PROPEL Studie (N = 123), welche Cipagluco­sidase alfa/Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa/Placebo verglich, schloss sowohl ERT-vorbehandelte als auch ERT-naive Patienten ein. Die PROPEL Studienpopulation war aus 77% ERT-vorbehandelten und 23% ERT-naiven Patienten zusammengesetzt, was die reale Population von LOPD-Patienten gut widerspiegelt, in denen etwa 80% der Patienten ERT-vorbehandelt sind.»

Zusammenfassung der Wirksamkeit BAG

Die Zulassungsstudie hat den primären Endpunkt nicht erreicht. In Woche 52 betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der 6MWD **20.8 m** (SE 4.6) in der Cipagluco­sidase alfa plus Miglustat-Gruppe gegenüber **7.2 m** (SE 6.6) in der Alglucosidase alfa plus Placebo-Gruppe. Gemäss der geplanten hierarchischen Prüfstrategie werden alle anderen wichtigen sekundäre Endpunkte als explorativ betrachtet.

Ist die Zugabe von Miglustat nötig?¹⁰

Der Beitrag von Miglustat selbst für die klinische Wirksamkeit bei LOPD-Patienten ist nicht bekannt, da Cipagluco­sidase alfa allein nicht bei LOPD-Patienten untersucht wurde. Ein ungefäh­rer Anstieg der AUC um 7 % bis 30 % bei Zugabe von Miglustat in Nagetiermodellen wurde in durchgeführten nicht-klinischen Studien mit einer 50 %igen Steigerung der Griffkraft beim «Draht­hängen» in Verbindung gebracht. Diese Ergebnisse unterstützen theoretisch einen zusätzlichen Wert von Miglustat zu den klinischen Wirkungen von Cipagluco­sidase alfa bei erwachsenen LOPD-Patienten. Das Ausmass dieses Beitrags ist jedoch unbekannt.

Sicherheit

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Miglustat und Cipagluco­sidase alfa wurden keine unerwarteten Sicherheitsbedenken beobachtet.

FDA, Risk assessment and Risk migration review

[...] In der laufenden Überprüfung kam das klinische Überprüfungsteam zu dem Schluss, dass das Sicherheitsprofil von Cipagluco­sidase/Miglustat mit anderer Enzymersatztherapien vergleichbar ist.

Beurteilung der Wirksamkeit BAG

Der primäre Endpunkt war die Veränderung beim 6-minütigen Geh­test (6MWT) nach 52 Wochen mit einem Test auf Superiority gegenüber der Vergleichstherapie mit Alglucosidase alfa (MYOZYME). Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Somit sind POMBILITI und OPFOLDA zusammen nicht besser wirksam als Alglucosidase alfa (MYOZYME) bei erwachsenen Patienten mit LOPD, die entweder therapienaiv oder therapieerfahren (mit Alglucosidase alfa) waren. Der gewählte primäre Endpunkt (6MWT) und einer der sekundären Endpunkte «forcierte Vitalkapazität» (FVC) gelten derzeit als die bestmöglichen Endpunkte für die Bewertung der Wirksamkeit eines Arzneimittels bei LOPD Patienten.¹¹

Eine Nichtunterlegenheit der Kombinationstherapie von POMBILITI und OPFOLDA gegenüber Alglucosidase alfa kann nur numerisch geschätzt werden, da die Nichtunterlegenheitsgrenzen nicht spezifiziert wurden. Bei einem Testverfahren auf Nichtunterlegenheit wären grössere Patientenzahlen notwendig.

Ungeachtet des Fehlens eines überlegenen Ergebnisses im aktiven Vergleich (gleichzeitige Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa und Placebo) ist das BAG der Ansicht, dass die beobachteten Verbesserungen der Behandlungseffekte mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat klinisch relevant sind.

Im Gegensatz zur ERT-erfahrenen Population (die hauptsächlich im klinischen Entwicklungsprogramm vertreten war), war die klinische Wirksamkeit bei den therapienaiven Patienten weniger eindeutig. Die Behandlungseffekte bei therapienaiven Patienten waren aufgrund der kleineren Studienpopulation variabler. Der klinische Nutzen der gleichzeitigen Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat wurde somit in einer Patientenpopulation nachgewiesen, die hauptsächlich aus Patienten besteht, bei denen eine langsame Progression wahrscheinlich ist, da sie bereits mit ERT behandelt wurden. Das BAG sieht einen klinischen Nutzen somit vor allem bei therapieerfahrenen (mit Alglucosidase) LOPD-Patienten.

Die Daten zur Langzeitwirksamkeit sind begrenzt. Die Studien ATB200-02, ATB200-07 laufen noch.

¹⁰ EMA; Assessment report. Seite 104

¹¹ EMA; Assessment report. Seite 66

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

POMBILITI

Aus der Fachinformation

Die empfohlene Dosis Cipaglucosidase alfa beträgt 20 mg/kg Körpergewicht jede zweite Woche als intravenöse Infusion.

Die Pombiliti-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme der Miglustat-Kapseln. Kommt es bei der Infusion zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen. Die Infusion der Dosis von 20 mg/kg erfolgt üblicherweise über einen Zeitraum von 4 Stunden. Eine Heiminfusion von Cipaglucosidase alfa kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusionen gut vertragen und bei denen seit einigen Monaten keine mittel-schweren oder schweren Nebenwirkungen aufgetreten sind.

1 Durchstechflasche POMBILITI enthält 105 mg Cipaglucosidase alfa. Bei einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht Cipaglucosidase alfa alle zwei Wochen und einem durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in der Schweiz von 73 kg ergibt sich rein rechnerisch eine Dosis pro Gabe von 1'460 mg. Für einen solchen Patienten wären zur Therapie **alle zwei Wochen 14 Durchstechflaschen** nötig mit einem Verwurf von 10 mg.

OPFOLDA

Aus der Fachinformation

Die empfohlene Dosis wird von Erwachsenen ab 18 Jahren alle zwei Wochen eingenommen und richtet sich nach dem Körpergewicht:

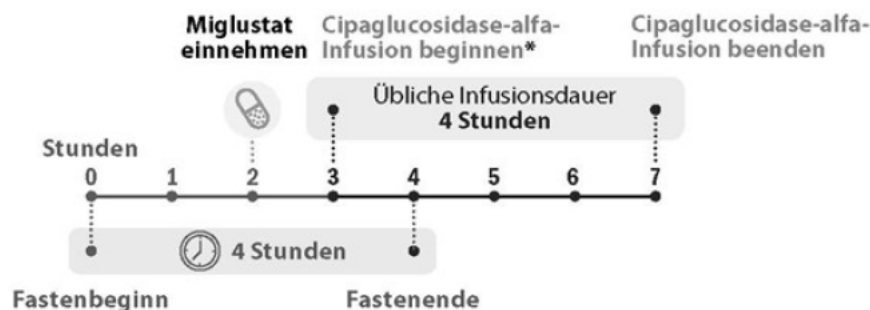
- Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg beträgt die empfohlene Dosis 260 mg (4 Kapseln zu 65 mg).
- Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg bis < 50 kg beträgt die empfohlene Dosis 195 mg (3 Kapseln zu 65 mg).

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 73 kg bei Erwachsenen, müssten dementsprechend alle 2 Wochen 4 Kapseln OPFOLDA eingenommen werden.

Eine Packung mit 24 Kapseln deckt somit **6 Gaben** eines erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg und 8 Gaben der Behandlung eines erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg bis < 50 kg ohne Verwurf ab.

Miglustat 65 mg Hartkapseln sind etwa 1 Stunde, aber höchstens 3 Stunden vor Beginn der Cipaglucosidase-alfa-Infusion einzunehmen. Siehe Abbildung unten.

Abbildung 4: Verabreichungszeitplan POMBILITI und OPFOLDA



*Miglustat 65 mg Hartkapseln sind etwa 1 Stunde, aber höchstens 3 Stunden vor Beginn der Cipaglucosidase-alfa-Infusion einzunehmen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, Verfügung Gutheissung

POMBILITI

«Pombiliti (Cipagluco­sidase alfa) ist eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (lateonset Pompe disease, LOPD).»

OPFOLDA

«Opfolda (Miglustat) ist ein Enzymstabilisator von Cipagluco­sidase alfa zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).»

Swissmedic, Clinical Assessment Report

POMBILITI

«Ungeachtet des Fehlens eines überlegenen Ergebnisses im aktiven Vergleich (gleichzeitige Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa und Placebo) war der CHMP der Ansicht, dass die beobachteten Verbesserungen der Behandlungseffekte mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat klinisch relevant sind. Zusammen mit den wissenschaftlichen Erkenntnissen und unterstützenden empirischen klinischen Daten zu Alglucosidase alfa belegen diese Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Patienten mit Morbus Pompe LOPD (mit oder ohne ERT-Erfahrung), und somit stellt die gleichzeitige Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat eine Alternative zu anderen bestehenden und zugelassenen ERTs in dieser Patientengruppe dar.»

«Das klinische Sicherheitsprofil von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat ist insgesamt mit dem von Alglucosidase alfa vergleichbar. Auf der Grundlage der Gesamtheit der Belege ist das **Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat** in der angegebenen Indikation **positiv**.»

OPFOLDA

«The application of “BWS mit Innovation” can be approved from a clinical point of view with submitted data, as there are no regulatory, preclinical or qualitative concerns, **the benefit-risk ratio is positive**.»

EMA, EPAR public assessment report, 2022

«Das Ansprechen auf die Behandlung von LOPD-Patienten ist unterschiedlich, und es könnte Raum für Verbesserungen geben, aber insgesamt besteht in dieser Bevölkerungsgruppe kein großer unge­deckter medizinischer Bedarf.»

FDA, Risk assessment and risk mitigation review(s)

“Based on the available data, DRM and DRDMG agree that a REMS is not necessary to ensure the benefits of cipagluco­sidase alfa and miglustat outweigh the risks, which will be managed via labeling.”

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG, 27. Oktober 2023¹²

«Insgesamt zeigen sich ausschließlich positive Effekte für Cipagluco­sidase alfa + Miglustat im Vergleich zu Alglucosidase alfa [...].

Zusammenfassend ist in dieser Datenkonstellation für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase) der späten Verlaufsform (LOPD) der **Zusatznutzen** von Cipagluco­sidase alfa + Miglustat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa **nicht belegt**.»

¹² www.iqwig.de/download/a23-79_cipagluco­sidase-alfa_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf

G-BA, 01. Februar 2024¹³

«Zweckmässige Vergleichstherapie: Alglucosidase alfa»

«Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa: Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen.**»

NICE, 15. August 2023¹⁴

“The clinical data for CIPA plus miglustat showed improvements in LOPD in adults compared with ALGLU. There is uncertainty around the long-term benefit compared with ALGLU, and also around the comparison with AVAL. But, even accounting for this uncertainty, the cost-effectiveness estimates for CIPA plus miglustat showed a positive net health benefit compared with both AVAL and ALGLU. So, CIPA plus **miglustat is recommended as an option for treating LOPD in adults, at first line and later lines of therapy.**”

HAS, 09. November 2023¹⁵

«Angesichts der Ergebnisse, die in der Untergruppe der mit Alglucosidase alfa vorbehandelten Patienten beobachtet wurden und die auf eine klinisch relevante Wirksamkeit bei akzeptabler Verträglichkeit schließen lassen, stellt POMBILITI (Cipagluco­sidase alfa) in Kombination mit OPFOLDA (Miglustat) eine **zusätzliche Therapiemöglichkeit für Patienten dar, bei denen Alglucosidase alfa versagt hat.**

Es liegen **keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit** von POMBILITI (Cipagluco­sidase alfa) in Kombination mit OPFOLDA (Miglustat) bei Patienten vor, **die zuvor mit Avalglucosidase alfa (NEXVIADYME) behandelt wurden.**»

SMC, 11. Dezember 2023¹⁶

“Cipagluco­sidase alfa plus miglustat offers an additional treatment choice of enzyme replacement therapy for GAA deficiency.”

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Bei Patienten mit LOPD hat sich im Allgemeinen gezeigt, dass sich bei einer Therapie mit Alglucosidase alfa (MYOZYME) eine anfängliche Verbesserung oder Stabilisierung während der ersten 2-3 Jahre der Behandlung zeigt. Jedoch ist diese anfängliche Verbesserung oder Stabilisierung bei vielen Patienten gefolgt von einem Plateau oder einem stetigen Rückgang des Behandlungserfolges.¹⁷ Gemäss aktuellen Leitlinien wird für die medikamentöse Behandlung von LOPD eine Enzymersatztherapie empfohlen. Wie oben beschrieben erzielen viele Patienten mit den derzeit zugelassenen ERT nach einiger Zeit keinen Behandlungserfolg mehr. Somit besteht ein ungedeckter Therapiebedarf bei Patienten mit LOPD, insbesondere in der Subgruppe der **ERT-vorbehandelten** Patienten.

Beurteilung der Zweckmässigkeit BAG

Für das BAG ergibt sich aus der Datenlage, dass die Kombination von POMBILITI und OPFOLDA eine Therapiealternative zu Alglucosidase alfa darstellt.

Das BAG sieht einerseits die Aufnahme einer 10er Packung von POMBILITI in die SL als notwendig, in Anbetracht der hohen Anzahl an Ampullen bei Erwachsenen, die pro Verabreichung anfallen. Ausserdem wird durch eine Aufnahme einer Grosspackung der Vertriebsanteil minimiert. Ebenfalls sieht das BAG die Aufnahme einer 4er Packung von OPFOLDA als notwendig, damit für den Patienten/die Patientin eine individuelle und flexible Dosierungsmöglichkeit zur Verfügung steht.

Aufgrund dessen fordert das BAG die Zulassungsinhaberin auf, zwei Aufnahmegesuche (APD) für die zusätzlichen Packungsgrössen beim BAG zu beantragen.

¹³ www.g-ba.de/downloads/91-1385-983/2024-02-01_Geltende-Fassung_Cipagluco­sidase-alfa_D-964.pdf

¹⁴ www.nice.org.uk/guidance/ta912/resources/cipagluco­sidase-alfa-with-miglustat-for-treating-lateonset-pompe-disease-pdf-82615483778245

¹⁵ www.has-sante.fr/jcms/p_3470276/fr/pombiliti-cipagluco­sidase-alfa/-opfolda-miglustat-maladie-de-pompe

¹⁶ www.scottishmedicines.org.uk/media/7990/cipagluco­sidase-alfa-pombiliti-abb-final-nov-2023-for-website.pdf

¹⁷ PROPEL-Studie, Schoser et al., 2021

Spätester Termin für die Einreichung der Aufnahmegesuche beim BAG: **10. September 2025** damit eine Aufnahme per 01. November 2025 umsetzbar ist

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- ohne Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 07. Oktober 2024, Preisen aus 5 Referenzländern (AT, DE, DK, SE, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren folgende Preise:

	APV (FAP)
POMBILITI, Trockensub. 105 mg, Durchstf 1 Stk.	Fr. 1'158.76
OPFOLDA, Hartkaps. 65 mg, 24 Stk.	Fr. 856.83

- ohne Innovationszuschlag,
- mit einer Preisbildung anhand des TQV und APV, jedoch maximal zum Preis der Therapiealternativen (TQV-Preis). Das BAG berücksichtigt für die Berechnung des TQV für POMBILITI und OPFOLDA analog der ZulassungsinhaberIn patentgeschützte Originalpräparate, welche für dieselbe Indikation eingesetzt werden. Diese wären NEXVIADYME und MYOZYME. Für die Dosisberechnung wird von einem Körpergewicht eines Erwachsenen von 73 kg ausgegangen, es wird mit ganzen Ampullen gerechnet. Daraus resultiert folgender TQV für POMBILITI Trockensub. 105 mg, Durchstf. 1 Stk. **und** OPFOLDA Hartkaps. 65 mg, 24 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Kosten pro Gabe FAP
MYOZYME (Alglucosidase alfa)	Trockensub 50 mg, Durchstf 1 Stk	494.48	1'460 mg/Q2W	Fr. 14'834.40
NEXVIADYME (Avalglucosidase alfa)	Trockensub 100 mg, Durchstf 1 Stk	988.96	1'460 mg/Q2W	Fr. 14'834.40
TQV-Niveau				Fr. 14'834.40
TQV-Preis für POMBILITI und OPFOLDA zusammen (FAP)				Fr. 14'834.40

Das BAG vertritt die Meinung, dass eine Therapie mit POMBILITI und OPFOLDA **zusammen** nicht teurer sein darf als die Vergleichstherapien. Dies bedeutet, dass 1 vollständige Gabe/Dosis von POMBILITI und OPFOLDA zusammen Fr. 14'834.40 (FAP) kosten darf.

- Das BAG berechnet die Kostenverhältnisse wie folgt:

Präparat	Dosierung	Anzahl Packung/en pro Gabe	Verhältnis	Kosten pro Gabe FAP [Fr.]	Kosten pro Gabe FAP
POMBILITI, Trockensub 105 mg, Durchstf 1 Stk.	1'460 mg/Q2W	14.0	98.87%	14'666.77	Fr. 14'834.40
OPFOLDA, Hartkaps 65 mg, 24 Stk.	260 mg/Q2W	0.16	1.13%	167.63	

- Mit einem reduzierten Vertriebsanteil für POMBILITI Trockensub 105 mg, Durchstf 1 Stk von Fr. 36.43 pro Packung
- zu Preisen von:

	FAP	PP
POMBILITI, Trockensub 105 mg, Durchstf 1 Stk.	Fr. 1'047.63	Fr. 1'112.25
OPFOLDA, Hartkaps 65 mg, 24 Stk.	Fr. 1'005.78	Fr. 1'110.25

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Dezember 2027

„Evaluation für den Therapie-Beginn mit Pombiliti und Opfolda:

Die Behandlung von Patienten mit der späten Verlaufsform des Morbus Pompe mit Pombiliti und Opfolda darf nur von Ärzten indiziert und durchgeführt werden, welche sich über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Pompe oder neuromuskulären Erkrankungen ausweisen können. Die Indikation zur Therapie sowie die Durchführung der Kontrollen zur Bestimmung der

Verlaufsparameter darf nur von Neurologen in Spitälern mit einer neurologischen A-Klinik oder in Rücksprache mit Ärzten aus spezialisierten neuromuskulären Zentren des Netzwerks Myosuisse (siehe z.B. www.fsrm.ch/projekte/netzwerk-myosuisse) erfolgen. Vor der Einleitung der Therapie bei Patienten mit der späten Verlaufsform muss eine schriftliche Kostengutsprache des Krankenkversicherers über den Vertrauensarzt eingeholt werden. Das Kostengutsprachege such ist innerhalb von max. 20 Tagen zu bearbeiten, vorausgesetzt, der Kostenträger ist vom Gesuchsteller über alle limitatiorelevanten Punkte umfassend informiert worden. Entsprechende Kostengutsprache-Formulare können bei Amicus Therapeutics angefordert werden.

Eine Kostengutsprache für 12 Monate wird erteilt, wenn folgende Einschlussbedingungen erfüllt sind:

1. Klinik einer späten Verlaufsform und biochemischer Nachweis einer verminderten GAA Aktivität entweder durch biochemische Untersuchung in zwei verschiedenen Körpergeweben oder Bestätigung eines biochemischen Nachweises durch Genotypisierung.
2. Klinisch relevante Einschränkung der Patienten in den Aktivitäten des täglichen Lebens oder der Berufsausübung infolge Myopathie bzw. Funktionseinbusse der Muskulatur des Schulter- und Beckengürtels und/oder infolge verminderter Atemfunktion. Die Einschränkung beträgt auf der modifizierten Rankin-Skala mindestens 2.
3. Schriftliches Einverständnis des Patienten bzw. seiner gesetzlichen Vertreter über die Durchführung der notwendigen periodischen Kontroll-Untersuchungen sowie Dokumentation und Archivierung der im Rahmen der Behandlung erhobenen Daten.
4. Vollständige Registrierung der Ausgangsdaten.

Ausschlusskriterien:

1. Invalidisierende Muskelschwäche und/oder invalidisierende Einschränkung der Atemfunktion, welche von einer Behandlung keine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität mehr erwarten lässt. Die Einschränkung beträgt auf der modifizierten Rankin-Skala über 4.
Zu invalidisierenden Einschränkungen gehören:
 - a. Beatmung über Tracheostoma.
 - b. Pflegebedürftigkeit infolge ständiger Bettlägerigkeit (mod. Rankin-Skala Wert über 4).
2. Vorliegen einer invalidisierenden Zweitkrankheit, welche zur schweren und irreversiblen Einschränkung der Selbstständigkeit und der Lebensqualität führt (modifizierte Rankin-Skala > 4) und/oder welche zu einer bedeutenden Verminderung der Lebenserwartung führt.

Modifizierte Rankin-Skala:

- 0 Keine Symptome
- 1 Obwohl Krankheitssymptome vorhanden sind, keine signifikante Behinderung vorhanden; fähig allen täglichen Aufgaben und Aktivitäten nachzukommen.
- 2 Leichte Behinderungen; nicht mehr fähig alle täglichen Aufgaben und Aktivitäten von früher auszuführen, aber noch fähig die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen.
- 3 Mässige Behinderung; benötigt gewisse Hilfe, aber noch fähig ohne Unterstützung zu gehen.
- 4 Mittlere bis schwere Behinderung; nicht mehr fähig ohne Unterstützung zu gehen und unfähig die eigenen körperlichen Bedürfnisse ohne Hilfe zu erledigen.
- 5 Schwere Behinderung; bettlägerig, inkontinent und benötigt ständige Pflege und Zuwendung.
- 6 Tod

Evaluationskriterien zur Weitertherapie mit Pombiliti und Opfolda nach einem Jahr:

Frühestens zehn Monate nach Therapiebeginn wird, anhand des Therapieerfolges, welcher durch folgende Beurteilungsparameter gemessen wird, die Fortführung der Therapie über mehr als 12 Monate überprüft, wobei die ersten drei Beurteilungsparameter massgebend sind für die Weiterführung der Therapie mit Pombiliti und Opfolda:

1. Muskelkraft (MRC) aller Muskelgruppen
2. 6-Minute Walk Test (6-MWT)
3. FVC im Sitzen
4. Lungenfunktionstest:
Baseline-Assessment

- VC, sitzend und liegend
 - FVC, sitzend und liegend
 - FEV1, sitzend und liegend
 - SNIP, sitzend
 - MIP, sitzend
 - Follow-up-Assessments
 - Wie Baseline-Assessment, jedoch nur in sitzender/aufrechter Position
5. 10-Meter Walk Test (10-MWT)
 6. Modified Rankin Scale
 7. Walton-Gardner Medwin Scale
 8. Fatigue Severity Scale
 9. Rotterdam 9-Item Handicap Scale

Die Verlängerung der Kostengutsprache um weitere 12 Monate beantragt der behandelnde Arzt beim Krankenversicherer. Der Krankenversicherer konsultiert vor dem Entscheid über die Kostengutsprache den Vertrauensarzt.

Dieser erhält vom behandelnden Arzt eine signierte und datierte Zusammenfassung der Beurteilungsparameter der letzten drei Untersuchungstermine. Die Prüfung der Kostengutsprache soll innerhalb von 20 Arbeitstagen geschehen. Damit soll sichergestellt werden, dass die Therapiekontinuität der Patienten gesichert ist.

Erläuterungen zur Datenerfassung:

Bei Fragen zur Limitation und deren Umsetzung kann das BAG kontaktiert werden.

Die oben genannten Beurteilungsparameter sind während der Therapie mit Pombiliti und Opfolda in regelmässigen Abständen, alle sechs Monate (\pm einen Monat), zwingend zu evaluieren, dokumentieren und archivieren.

Für den Entscheid für eine Weiterführung einer Therapie mit Pombiliti und Opfolda sind folgende drei Untersuchungskategorien massgebend: Muskeltest (Muskelkraft MRC), Gehstest (6-Minute Walk Test oder 10-Meter Walk Test) und Lungenfunktion (FVC, FEV1, MIP, SNIP, VC im Sitzen). Für jede Untersuchungskategorie wurde ein Hauptkriterium bestimmt (Muskelkraft MRC, 6-Minute Walk Test, FVC im Sitzen). Diese drei Hauptkriterien werden, falls sie aufgrund der Behinderung eines Patienten nicht bestimmt werden können, in abstufiger Wertigkeit durch Nebenkriterien oder eine Plausibilitätskontrolle ergänzt (mehr dazu siehe unten). Bei einer während der Behandlung aufgetretenen invalidisierenden bzw. die Lebenserwartung bedeutend einschränkenden Zweiterkrankung (vgl. Ausschlusskriterien bei Therapiebeginn) erfolgt ein Therapieausschluss.

Die Krankengeschichte, der allgemeine medizinische Status, sowie allfällige weitere Untersuchungen werden erhoben, da sie eine alternative Begründung für Verschlechterungen sein können. In jedem Fall muss aber eine gute Therapieadhärenz gegeben sein, um eine Weitertherapie mit Pombiliti und Opfolda zu gewähren.

Generell gilt, dass wenn sich zwei der drei Untersuchungskategorien (Muskelkraft, Gehstest und Lungenfunktion) um mehr als 10% verschlechtern, ohne alternative Begründung für die Verschlechterungen, die Therapie abgebrochen wird. Es wird ein Verlaufs-Trend gemessen, mit Messwerten alle sechs Monate (\pm einen Monat). Eine Untersuchungskategorie wird nur als Verschlechterung gewertet, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen eine Verschlechterung um mehr als 10% gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn festzustellen ist und somit ein eindeutiger Verschlechterungs-Trend zu erkennen ist.

Hauptkriterien:

Für das Anwenden der oben erwähnten 10%-Regel, werden zuerst die Hauptkriterien beurteilt. Aus den drei Untersuchungskategorien wurden folgende Parameter als Hauptkriterien bestimmt:

- Muskelkraft MRC aller Muskelgruppen (Summe der Messwerte 0-5)
- 6-Minute Walk Test (=6-MWT; 1 Wert in Metern)
- Forced Vital Capacity (FVC) im Sitzen (Mittelwert in Liter als absolute Zahl)

Verschlechtert sich in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen mehr als ein Hauptkriterium um mehr als 10%, ohne alternative Begründung für die Verschlechterungen, wird die Therapie mit Pombiliti und Opfolda abgebrochen. Bei der Muskelkraft MRC wird die 10% Regel an der Summe

aller ganzen Messwerte (jeweils 0-5 Stufen) errechnet. Beim 6-Minute Walk Test (6-MWT) wird der Endwert in Metern dafür verwendet. Als Lungen-Funktionstest wird die Forced Vital Capacity (FVC) im Sitzen (Mittelwert in Liter) als absolute Zahl für die 10% Regel angewendet.

Nebenkriterien:

Falls das Hauptkriterium 6-MWT nicht evaluierbar ist, wird der 10-Meter Walk Test (10-MWT) als entsprechendes Nebenkriterium der gleichen Untersuchungskategorie zum Entscheid beigezogen. Als weiteres Nebenkriterium, bei unklarer Aussage des FVC-Wertes im Sitzen, werden die Lungenfunktionstests FEV1, MIP, SNIP und VC im Sitzen zur Entscheidung beigezogen.

Die 10%-Regel wird beim 10-Meter Walk Test am Resultat in Sekunden gemessen und bei den Lungenfunktionsparametern am Mittelwert der Veränderung in Prozent errechnet. Die Nebenkriterien sind:

- 10-Meter Walk Test (1 Wert in Sekunden)
- Alle anderen Lungen-Funktionstests ausser FVC im Sitzen (Mittelwert der Veränderungen in Prozent der Werte: FEV1, MIP, SNIP und VC im Sitzen).

Plausibilitätskontrolle:

Schliesslich, falls weder die Hauptkriterien, noch die Nebenkriterien für eine Beurteilung ausreichen, oder falls der behandelnde Arzt der Meinung ist, dass ein Leistungsrückgang des Patienten durch alternative Begründung zu erklären ist (z.B. Gewichtszunahme, Alter, Komorbiditäten), kann im Sinne einer Ausnahme eine Plausibilitätskontrolle zur Evaluation hinzugezogen werden. Diese Plausibilitätskontrolle muss für ein Weiterführen der Therapie insgesamt positiv beurteilt werden und beinhaltet sowohl körperliche Funktionen, wie auch Quality of Life-Fragebögen.

Die Plausibilitätskriterien sind:

1. Modified Rankin Scale
2. Walton-Gardner Medwin Scale
3. Fatigue Severity Scale
4. Rotterdam 9-Item Handicap Scale

Auch diese Werte müssen bei Therapiebeginn und bei den halbjährlichen Nachkontrollen festgehalten werden.

Diese Beurteilung anhand der Plausibilitätskriterien unter gegebenenfalls Berücksichtigung einer alternativen Begründung für die Verschlechterungen, trifft der behandelnde Arzt zusammen mit dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers. Hier muss eine Rücksprache mit den spezialisierten neuromuskulären Zentren des Netzwerks Myosuisse (siehe z.B. www.fsrm.ch/projekte/netzwerk-myo-suisse) im Sinne einer Zweitmeinung eingeholt werden. Bei Gewährung solcher Ausnahmen aufgrund der Plausibilitätskontrolle ist das BAG zu informieren.

Der Sinn der Dokumentation der Patientendaten wird als ein vom BAG gefordertes Qualitätssicherungs-Instrument verstanden. Die Weiterverwendung der gesundheitsbezogenen Personendaten für Studienzwecke richtet sich nach den Bestimmungen des Humanforschungsgesetzes (HFG).

Der/die behandelnde Arzt/Ärztin ist verpflichtet, die erforderlichen Daten laufend im vorgegebenen Register für neuromuskuläre Erkrankungen (www.swiss-reg-nmd.ch) zu erfassen.“,

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (Ende Juni 2027 für den 5. EAK Termin 2027) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von POMBILITI und OPFOLDA ab dem 01. Januar 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
 - 18 Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von POMBILITI und OPFOLDA analog der vorliegenden Aufnahmeverfügung anhand von APV und TQV, jedoch maximal zum Preis der Therapiealternativen (TQV-Preis) zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf der 18 Monate des Befristungszeitraumes (Ende April 2026) das Formular Anhang 04, sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit

wird POMBILITI und OPFOLDA per 01. Juli 2026 aus der SL gestrichen.

- Dem BAG ist im Rahmen des Neuaufnahmegesuchs ein konsolidierter Bericht der Register-Daten (mit zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten) zu POMBILITI und OPFOLDA vorzulegen.
- Dem BAG sind im Rahmen des Neuaufnahmegesuchs folgende Studienberichte einzureichen:
 - Ergebnisse der Studie ATB200-07
 - Wenn vorhanden: Ergebnisse der Studie ATB200-02 (Langzeitstudie)
- Das BAG sieht die Zweckmässigkeit von POMBILITI und OPFOLDA nur als erfüllt an, wenn eine 10er Packung von POMBILITI und eine 4er Packung von OPFOLDA in die SL aufgenommen wird. Ein Gesuch um Aufnahme dieser zusätzlichen Packungsgrössen (APD) muss bis spätestens am 10. September 2025 beim BAG eingereicht werden. Ohne die Aufnahme der zusätzlichen Packungsgrössen sind POMBILITI und OPFOLDA nicht zweckmässig und werden von der SL gestrichen.
- Der neue reduzierte Vertriebsanteil der 1er Packung von POMBILITI bleibt bis zur Aufnahme der 10er Packung von POMBILITI (01. November 2025) bestehen. Bei Aufnahme der 10er Packung von POMBILITI wird der Vertriebsanteil der 1er Packung neu beurteilt.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2027.