

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Migalastat (Morbus Fabry,  $\geq 12$  Jahre)

Vom 15. Februar 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	18
4.	Verfahrensablauf .....	18
5.	Beschluss .....	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>31</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	31
2.	Bewertungsentscheidung .....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung .....	31
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>32</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme: Amicus Therapeutics GmbH .....	39
5.2	Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG .....	60
5.3	Stellungnahme: Chiesi GmbH.....	70

5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	85
5.5	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	89
5.6	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	93
D.	Anlagen .....	98
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	98
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Migalastat (Galafold) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Migalastat wurde am 26. Mai 2016 für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. In seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Migalastat im Anwendungsgebiet „Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -

Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen “ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 23. Juli 2021 hat Migalastat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

In seiner Sitzung am 17. Februar 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Migalastat im Anwendungsgebiet „Galafold ist für die Dauerbehandlung von Jugendlichen in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen “ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 1. Dezember 2022 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. August 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 15. August 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Migalastat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Migalastat (Galafold) gemäß Fachinformation

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Migalastat:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem zu bewertenden Wirkstoff sind die Wirkstoffe Agalsidase alfa und Agalsidase beta und der Wirkstoff Pegunigalsidase alfa für die Behandlung des Morbus Fabry zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „Morbus Fabry“ liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Migalastat vom 1. Dezember 2016 und 17. Februar 2022 vor, die durch den vorliegenden Beschluss ersetzt werden.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die aktuelle Evidenz zur Behandlung des Morbus Fabry ist insgesamt limitiert. Im Rahmen der Evidenzrecherche konnte aufgrund des Fehlens von höherwertiger Evidenz lediglich eine spanische Leitlinie (Calderón Sandubete EJ et al., 2019) ergänzend berücksichtigt werden. Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz wird zur Behandlung des Morbus Fabry eine Enzyersatztherapie (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta) empfohlen. Als Alternative zur Enzyersatztherapie kann bei Patientinnen und Patienten mit einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation der zu bewertende Wirkstoff Migalastat eine weitere Therapieoption darstellen.

Bei dem Wirkstoff Pegunigalsidase alfa handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Fabry zugelassen (Zulassung am 4. Mai 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der

medizinischen Erkenntnisse wird Pegunigalsidase alfa für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den zu bewertenden Wirkstoff Migalastat wird auf Basis der vorhandenen Evidenz für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, eine Behandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Beide Wirkstoffe stellen gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Migalastat wie folgt bewertet:

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die Studie ATTRACT (AT1001-012) ist eine offene RCT, in der Migalastat gegenüber einer Behandlung mit einer Enzyersatztherapie (ERT) verglichen wurde. Insgesamt wurden 60 Patientinnen und Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren im Verhältnis 1,5:1 in die Migalastat- oder die ERT-Gruppe mit Stratifikation nach Geschlecht und Urinprotein ( $< 100$  mg / 24 h;  $\geq 100$  mg / 24 h) randomisiert. Für den Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten eine Migalastat-sensitive Mutation des Gens, das für  $\alpha$ -Galaktosidase A (GLA-Gen) kodiert, bestätigt mittels Genotypisierung, und eine glomeruläre Filtrationsrate  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> aufweisen. Die Behandlung mit einer Enzyersatztherapie musste zudem mindestens 12 Monate vor Studienbeginn initiiert worden sein. Im Vergleichsarm führten die Patientinnen und Patienten ihre zu Studienbeginn bestehende Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta während der Studie fort, während Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ihre bestehende Enzyersatztherapie vor Initiierung der Therapie mit Migalastat beenden mussten. Entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren war eine Antikörperbestimmung und die Prüfung eines Präparatewechsels im Falle eines Wirkungsabfalls bei einer Enzyersatztherapie innerhalb der Studie nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit Migalastat oder mit einer Enzyersatztherapie erfolgte für 18 Monate. Nach der randomisierten, vergleichenden Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten optional an einer 12-monatigen Extensionsphase teilnehmen, in der Migalastat in einem Studienarm unverblindet verabreicht wurde. Primäre Endpunkte der Studie sind die Veränderung der gemessenen glomerulären Filtrationsrate mit Iohexol (mGFR) pro Jahr nach 18 Monaten und die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) pro Jahr nach 18 Monaten.

Die Studie wurde zwischen 2011 und 2015 in 25 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt (Österreich, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, UK, USA). Im Anschluss gab es die Möglichkeit, an einer 12-monatigen Open-Label-Extensionsphase teilzunehmen.

In die Studie ATTRACT wurden nur Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren eingeschlossen, Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vorgelegt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

#### Morbidität

In der Studie ATTRACT wurde ein kombinierter Endpunkt zur klinischen Morbidität mit den Komponenten renale Morbidität, kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Tod erfasst. Für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunktes in der Nutzenbewertung ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts patientenrelevant und von ähnlicher Schwere sind. Da die vorliegende Operationalisierung des kombinierten Endpunktes nicht geeignet ist, werden nur die einzelnen Komponenten dieses Endpunktes, deren Auswertung gemäß Studienplanung ebenfalls vorgesehen war, für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### *Renale Morbidität*

Die renale Morbidität wurde operationalisiert über eine Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mit dem erniedrigten eGFR  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> relativ zu Studienbeginn) und einem Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins  $\geq 33$  % (mit dem erhöhten Protein  $\geq 300$  mg relativ zu Studienbeginn)

Eine Abnahme der eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ein Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins  $\geq 33$  % sind nicht per se patientenrelevant. Unter Berücksichtigung der hohen mittleren mGFR-Ausgangswerte (ca. 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und der mittleren 24-Stunden-Urinprotein-Ausgangswerte (ca. 260 mg/mmol bzw. ca. 417 mg/mmol) ist nicht davon auszugehen, dass diese Veränderungen für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbilden. Der Endpunkt renale Morbidität wird in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Kardiale Morbidität*

Der Endpunkt kardiale Morbidität wurde über die patientenrelevanten Einzelkomponenten Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, neue symptomatische Arrhythmie und Herzinsuffizienz operationalisiert. Myokardinfarkte und instabile Angina pectoris sind in der Studie nicht aufgetreten.

Für den Endpunkt kardiale Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Zerebrovaskuläre Morbidität*

Der Endpunkt zerebrovaskuläre Morbidität wurde über die patientenrelevanten Einzelkomponenten Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) operationalisiert. In der Studie sind jedoch keine Schlaganfälle aufgetreten. Da der pharmazeutische Unternehmer für das vorliegende Verfahren keine Ergebnisse zu den Einzelkomponenten vorgelegt hat, wird auf die entsprechenden Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Beschluss vom 1. Dezember 2016) zurückgegriffen.

Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Schmerz*

In der Studie ATTRACT wurde der Endpunkt Schmerz anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Für die Responderanalysen wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 15\%$  ( $\geq 1,5$  Punkte) der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 bis 10) ausgewertet. Eine Veränderung um  $\geq 1,5$  Punkte wird als klinisch relevante Veränderung angesehen. In den vorgelegten Analysen werden Patientinnen und Patienten als Responder gewertet, wenn sie zu irgendeinem Zeitpunkt im Auswertungszeitraum bis Monat 18 eine Verschlechterung bzw. Verbesserung aufweisen. Da in der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung jedoch die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt, d. h. am Studienende zu Monat 18, relevant wäre, werden die mit dem Dossier eingereichten Responderanalysen nicht berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den mittels BPI-SF erhobenen Endpunkt Schmerz Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 vorgelegt. In der Studie ATTRACT war die Erhebung der Items 3-6 des BPI-SF (stärkste, geringste, durchschnittliche und momentane Schmerzen) geplant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Schmerzlinderung, d.h. die Verbesserung des Endpunktes betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt stärkster Schmerz (Item 3) herangezogen, die Schmerzintensität (Items 3 bis 6) wird ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da für den Endpunkt adäquate Responderanalysen für die Nutzenbewertung vorliegen, werden die Auswertungen stetiger Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) nicht berücksichtigt.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ATTRACT mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Für die Responderanalysen wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um  $\geq 9,4$  (körperlicher Summenscore) bzw.  $\geq 9,6$  Punkte (psychischer Summenscore) ausgewertet. Dies entspricht jeweils 15 % der Skalenspannweite und wird als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung angesehen. Eine Zunahme der Werte im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung. Da die mit dem Dossier eingereichten Responderanalysen für den SF-36v2 nicht zum längst

möglichen Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 ausgewertet wurden, können diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden (*siehe Endpunkt Schmerz*). Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den mittels SF-36v2 erhobenen Endpunkt Lebensqualität Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 nachgereicht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Verbesserung der Lebensqualität, d.h. die Verbesserung des Endpunktes betrachtet.

Die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 zeigen für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da für den Endpunkt adäquate Responderanalysen für die Nutzenbewertung vorliegen, werden die Auswertungen stetiger Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) nicht berücksichtigt.

### Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu den Nebenwirkungen vor, die jegliche unerwünschten Ereignisse (UEs) unabhängig von den Symptomen der Erkrankung bzw. Nebenwirkungen der Studienmedikation beinhalten. Da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert, ist die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Therapie und Ereignissen der Grunderkrankung nicht eindeutig möglich.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Abbruch wegen UEs*

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf.

### *Infusionsbedingte Reaktionen*

Infusionsbedingte Reaktionen stellen für die vorliegende Nutzenbewertung eine relevante Nebenwirkung dar, da die Wirkstoffgabe von Agalsidase alfa und Agalsidase beta laut Fachinformation häufig zu infusionsbedingten Reaktionen führt. In der Studie ATTRACT wurde dieser Endpunkt jedoch nicht erhoben. Im Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer post hoc operationalisierte Auswertungen zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor. Für die Auswertung wählt der pharmazeutische Unternehmer die aus seiner Sicht relevanten aufgetretenen Preferred Terms (u.a. „Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren“) in der Systemorganklasse (SOC) „Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen“ aus. Durch die selektive Betrachtung von ausschließlich verfahrensbedingten Ereignissen, welche nur im Vergleichsarm auftreten können, liegen jedoch keine vergleichenden Daten vor. Für die Nutzenbewertung wären vergleichende Daten auf Basis einer aggregierten Analyse aller für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion potenziell relevanten symptomatischen unerwünschten Ereignisse erforderlich. Spezifische unerwünschten Ereignisse, die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abbilden, sollten dabei entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems beziehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen

zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta wurden, wurden Ergebnisse der RCT-Studie ATTRACT vorgelegt.

Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie der Mortalität lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. In der Kategorie Morbidität konnten die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Schmerz berücksichtigt werden. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für Migalastat ist daher in der Kategorie Morbidität nicht belegt.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen lässt sich daher auch für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen aufgrund fehlender statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht belegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Migalastat (Galafold) aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Galafold wurde als Orphan Drug für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, zugelassen.

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Migalastat wurden Ergebnisse der RCT-Studie ATTRACT vorgelegt. Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie der Mortalität lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. In der Kategorie Morbidität konnten die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Schmerz berücksichtigt werden. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für Migalastat ist daher in der Kategorie Morbidität nicht belegt.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen lässt sich daher auch für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen aufgrund fehlender statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht belegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.

Die Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere aufgrund der verwendeten Quelle zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit zugrunde liegender Mutation des  $\alpha$  Galaktosidase A-Gens, die auf einer Expertenaussage auf Basis von Daten einer Universitätsklinik beruht und sich auf eine unsichere Definition stützt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galafold (Wirkstoff: Migalastat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. November 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Migalastat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie (EET) vorgesehen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“

zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht bei Kindern im Alter von 12 Jahren: 47,1 kg<sup>2</sup>, durchschnittliches Körpergewicht bei Erwachsenen: 77,7 kg<sup>3</sup>).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat	kontinuierlich 1 x alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Agalsidase alfa oder Agalsidase beta				
Agalsidase alfa	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Agalsidase beta	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Migalastat	123 mg	1 x 123 mg	1 x 123 mg	182,5	182,5 x 123 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Agalsidase alfa oder Agalsidase beta					

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Agalsidase alfa	<u>ab 12 Jahre:</u> 0,2 mg / kg = 9,4 mg – 15,5 mg	9,4 mg – 15,5 mg	3 x 3,5 mg – 5 x 3,5 mg	26,1	78,3 x 3,5 mg – 130,5 x 3,5 mg
Agalsidase beta	<u>ab 12 Jahre:</u> 1 mg / kg = 47,1 mg – 77,7 mg	47,1 mg – 77,7 mg	1 x 35 mg + 3 x 5 mg – 2 x 35 mg + 2 x 5 mg	26,1	26,1 x 35 mg + 78,3 x 5 mg – 52,2 x 35 mg + 52,2 x 5 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Migalastat 123 mg	14 HKP	18 768,88 €	2,00 €	0,00 €	18 766,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Agalsidase alfa 3,5 mg	10 IFK	28 586,41 €	2,00 €	1 629,28 €	26 955,13 €
Agalsidase beta 5 mg	5 PKI	4 076,08 €	2,00 €	232,19 €	3 841,89 €
Agalsidase beta 35 mg	10 PKI	56 929,96 €	2,00 €	3 250,69 €	53 677,27 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um

Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde

ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Migalastat (Galafold); Galafold 123 mg Hartkapseln; Stand: April 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 15. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Migalastat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Migalastat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 16. Januar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. August 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Januar 2024 30. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Migalastat (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Morbus Fabry,  $\geq 12$  Jahre))

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 11.03.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Migalastat in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 28.12.2016 B3) und vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 16.03.2022 B4) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Migalastat wie folgt ergänzt:**

## Migalastat

Beschluss vom: 15. Februar 2024  
In Kraft getreten am: 15. Februar 2024  
BANz AT 21.03.2024 B2

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juli 2021):

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-88) und dem Addendum (A24-10), sofern nicht anders indiziert.

Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

## Studie ATTRACT: Migalastat vs. Enzyersatztherapie

### Mortalität

Endpunkt	Migalastat		Enzyersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzyersatztherapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Gesamt-mortalität	34	0 (0)	18	0 (0)	-

### Morbidität

Endpunkt	Migalastat		Enzyersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzyersatztherapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry (kombinierter Endpunkt)	keine geeigneten Daten				
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	keine geeigneten Daten				
kardiale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	34	2 (6)	18	3 (17)	0,39 [0,08; 1,96]; 0,254

Endpunkt	Migalastat		Enzyersatz- therapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzyersatz- therapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert <sup>b</sup>
symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation	34	1 (3)	18	1 (6)	k. A.
ventrikuläre Tachykardie	34	1 (3)	18	0 (0)	k. A.
Kardioversion	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
Herzinsuffizienz	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
zerebrovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)	34	0 (0)	18	1 (6)	0,38 [0,07; 2,06]; 0,261
Schlaganfall	34	0 (0)	18	0 (0)	–
transitorische ischämische Attacke (TIA)	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
Schmerz (BPI-SF; Verbesserung um 15 % zu Monat 18)					
stärkster Schmerz (Item 3)	34	5 (15)	18	3 (17)	0,87 [0,21; 3,69]; 0,855
Schmerzintensität (BPI- SF Items 3–6) (ergänzend dargestellt)	34	3 (9)	18	3 (17)	0,53 [0,10; 2,72]; 0,446

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Migalastat		Enzyersatz- therapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzyersatz- therapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert <sup>b</sup>
SF-36v2 (Verbesserung um 15 % zu Monat 18)					
körperlicher Summenscore (PCS)	34	1 (3)	18	2 (11)	0,32 [0,04; 2,89]; 0,309

Endpunkt	Migalastat		Enzyzersatz- therapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzyzersatz- therapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p- Wert <sup>b</sup>
psychischer Summenscore (MCS)	34	3 (9)	18	2 (11)	0,80 [0,13; 4,85]; 0,804

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Migalastat		Enzyzersatz- therapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzyzersatz- therapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
UEs (ergänzend dargestellt)	34	32 (94)	18	18 (100)	–
SUEs <sup>c</sup>	34	7 (21)	18	7 (39)	0,59 [0,26; 1,34]; 0,207
Abbruch wegen UEs	34	0 (0)	18	0 (0)	–
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten				

a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

b. Cochran-Mantel-Haenszel Methode; stratifiziert nach Geschlecht und Urinprotein (< 100 mg / 24 h; ≥ 100 mg / 24 h)

c. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können

**Abkürzungen:** BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

ca. 20 bis 460 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galafold

(Wirkstoff: Migalastat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. November 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Migalastat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie (EET) vorgesehen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Migalastat	244 639,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Agalsidase alfa	211 058,67 € - 351 764,45 €
Agalsidase beta	200 261,67 € - 320 304,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Donnerstag, 21. März 2024  
BAnz AT 21.03.2024 B2  
Seite 1 von 4

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Migalastat  
(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze  
[Morbus Fabry,  $\geq$  12 Jahre])**

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 11.03.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Migalastat in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 28.12.2016 B3) und vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 16.03.2022 B4) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Migalastat wie folgt ergänzt:

**Migalastat**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Juli 2021):

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024): Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-88) und dem Addendum (A24-10), sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede (keine vergleichenden Daten für Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre).

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ATTRACT: Migalastat vs. Enzymersatztherapie

Mortalität

Endpunkt	Migalastat		Enzymersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzymersatztherapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Gesamtmortalität	34	0 (0)	18	0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Migalastat		Enzymersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzymersatztherapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry (kombinierter Endpunkt)	keine geeigneten Daten				
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	keine geeigneten Daten				
kardiale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	34	2 (6)	18	3 (17)	0,39 [0,08; 1,96]; 0,254
symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation	34	1 (3)	18	1 (6)	k. A.
ventrikuläre Tachykardie	34	1 (3)	18	0 (0)	k. A.
Kardioversion	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
Herzinsuffizienz	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
zerebrovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)	34	0 (0)	18	1 (6)	0,38 [0,07; 2,06]; 0,261
Schlaganfall	34	0 (0)	18	0 (0)	–
transitorische ischämische Attacke (TIA)	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.

Schmerz (BPI-SF; Verbesserung um 15 % zu Monat 18)

stärkster Schmerz (Item 3)	34	5 (15)	18	3 (17)	0,87 [0,21; 3,69]; 0,855
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3 – 6) (ergänzend dargestellt)	34	3 (9)	18	3 (17)	0,53 [0,10; 2,72]; 0,446



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Migalastat		Enzymersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzymersatztherapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
SF-36v2 (Verbesserung um 15 % zu Monat 18)					
körperlicher Summenscore (PCS)	34	1 (3)	18	2 (11)	0,32 [0,04; 2,89]; 0,309
psychischer Summenscore (MCS)	34	3 (9)	18	2 (11)	0,80 [0,13; 4,85]; 0,804

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Migalastat		Enzymersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzymersatztherapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
UEs (ergänzend dargestellt)	34	32 (94)	18	18 (100)	–
SUEs <sup>c</sup>	34	7 (21)	18	7 (39)	0,59 [0,26; 1,34]; 0,207
Abbruch wegen UEs	34	0 (0)	18	0 (0)	–
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten				

a Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

b Cochran-Mantel-Haenszel Methode; stratifiziert nach Geschlecht und Urinprotein (< 100 mg/24 h; ≥ 100 mg/24 h)

c relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können

Verwendete Abkürzungen:

BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

ca. 20 bis 460 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galafold (Wirkstoff: Migalastat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. November 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Migalastat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie (EET) vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Migalastat	244 639,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Agalsidase alfa	211 058,67 € – 351 764,45 €
Agalsidase beta	200 261,67 € – 320 304,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024)



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Migalastat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Morbus Fabry, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bur



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Morbus Fabry, ≥ 12 Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Migalastat
- **Handelsname:** Galafold
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Fabry (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amicus Therapeutics GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-15-D-967)

#### Modul 1

(PDF 491,63 kB)

#### Modul 2

(PDF 258,91 kB)

#### Modul 3A

(PDF 1,68 MB)

#### Modul 4A

(PDF 5,36 MB)

#### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 1,96 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/987/>

15.11.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Morbus Fabry, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bur  
**Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 321,50 kB)

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Migalastat (Galafold)**

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

**Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie**

**Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Migalastat:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

Stand der Information: August 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2023 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 712,20 kB)

**Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 260,45 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2023
  - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.12.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Migalastat - 2023-08-15-D-967*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Morbus Fabry, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsamer Bur  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 16:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Migalastat**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amicus Therapeutics GmbH	06.12.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	06.12.2023
Chiesi GmbH	06.12.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.12.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	06.12.2023
Sanofi-Aventis	07.12.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amicus Therapeutics GmbH						
Hr. Dr. Peceny	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Hachmeister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Rogovic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Struck	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Chiesi GmbH						
Fr. Dr. Weselmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Mendler	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis						
Hr. Dr. Edigkaufner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Möcker	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Amicus Therapeutics GmbH

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Migalastat/Galafold®
Stellungnahme von	Amicus Therapeutics GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.11.2023 ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Projekt: A23-88) für den Wirkstoff Migalastat (Galafold®) nach Überschreitung eines Umsatzes des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten von 30 Millionen € veröffentlicht worden.</p> <p>Migalastat ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen<sup>5</sup> ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen [1].</p> <p>Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die auf einem Mangel an funktionsfähiger <math>\alpha</math>-Galaktosidase A beruht [2]. Eine Folge dieses Enzymmangels ist die unzureichende Metabolisierung und dadurch hervorgerufene Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) und verwandter Glycosphingolipide (Galabiosylceramide) [2; 3]. Klinisch steht beim Morbus Fabry der Nierenfunktionsverlust, die Linksventrikuläre Hypertrophie, Schlaganfälle/transitorische ischämische Attacken (TIA) und Fabry-assoziierte Schmerzen im Vordergrund. Die Patienten können entweder mit einzelnen Symptomen (z. B. nur Schmerzen oder nur zerebrovaskuläre Störungen)</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<sup>5</sup> **Anmerkung:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten fortan gleichermaßen für alle Geschlechter.

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder mit mehreren Symptomen unterschiedlicher Schwere beeinträchtigt sein. Zu den klassischen Symptomen dieser Erkrankung zählen Fabry-assoziierte Schmerzen, Schweißsekretionsstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Tinnitus und Hörverlust [2]. Andere Manifestationen können kutaner (Angiokeratome), ophthalmologischer (Cornea verticillata), nephrologischer (Proteinurie, Nierenversagen), kardialer (Herzrhythmusstörungen, linksventrikuläre Hypertrophie [LVH]), vestibulärer und zerebrovaskulärer (transitorische ischämische Attacken (TIA), Schlaganfälle) Art sein [4; 5].</p> <p>Typisch für die Manifestation des Morbus Fabry ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Speziell verantwortlich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sind Schäden an Niere, Herz und Gehirn. Daher sind die Nierenfunktion sowie renale, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, auch als Kompositendpunkt, patientenrelevante Endpunkte der Studien. Auch Schmerz, als eines der klassischen Fabry-Symptome ist patientenrelevant und wurde in den Studien erhoben. Des Weiteren wurden Lebensqualität und Sicherheit sowohl vergleichend gegen Enzymersatztherapie (ERT) als auch in den Langzeitstudien untersucht.</p> <p>Bei der für die Zulassung und die Nutzenbewertung relevanten Studie AT1001-012 handelt es sich um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie, in der Migalastat gegenüber ERT in Bezug auf Sicherheit, Lebensqualität und Wirksamkeit untersucht wurde.</p> <p>Bezüglich der am 15.11.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte sich der pharmazeutische Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH zu den folgenden Aspekten äußern:</p>	

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Uneingeschränkte Anerkennung der Analysepopulation mITT</li><li>2. Bekannter Wirkungsabfall bestehender Enzyersatztherapien</li><li>3. Neue Auswertungen zu Monat 18 für die Endpunkte BPI-SF, SF-36 PCS und SF-36 MCS</li><li>4. Neue Auswertungen zu Infusionsbedingten Reaktionen</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.17 Z. 18 - 22	<p><b>Valider Ausschluss von 3 Patienten und korrekte Bildung der mITT</b></p> <p>Das IQWiG schreibt auf Seite I.17:</p> <p><i>„Des Weiteren schließt der pU weitere 3 Patientinnen und Patienten wegen zurückgezogener Einwilligung vor Gabe der 1. Studienmedikation aus. Der Ausschluss dieser 3 Patientinnen und Patienten ist nicht sachgerecht, da dadurch das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip verletzt ist. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (I 4.2)“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie Modul 4 auf S. 17 beschreibt, umfasst die mITT Patienten im Indikationsgebiet und mit Vorliegen von Baselinewerten „<i>Morbus Fabry-Patienten mit amenable Mutationen (modified Intention to treat [mITT])</i>“, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die sowohl zu Baseline und post-Baseline eine Messung der gemessenen glomerulären Filtrationsrate Iohexol (mGFR Iohexol) als auch eine post-Baseline-Messung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (estimated glomerular filtration rate, eGFR CKD-EPI) vorliegt“.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Migalastat nach §35a SGB V.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta wurden, wurden Ergebnisse der RCT-Studie ATTRACT vorgelegt.</p> <p>Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie der Mortalität lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. In der Kategorie Morbidität konnten die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Schmerz berücksichtigt werden. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für Migalastat ist daher in der Kategorie Morbidität nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies gilt nicht nur für die angesprochenen Nierenparameter, sondern jeglicher erhobener Endpunkte.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der Ausschluss der 3 Patienten ohne Baseline- und/oder post-Baselinewerte ist zulässig. Die IQWiG-Methoden [6] beschreiben auf S. 203 „Neben Follow-up-Verlusten können fehlende Werte auch vereinzelt oder temporär – sogar zu Baseline – auftreten, selbst wenn ein Studienteilnehmer zum Untersuchungstermin erscheint (z. B. Verlust von Proben, technisches Versagen oder Protokollieren von Messungen). <b>Fehlende Werte aus solchen Gründen haben jedoch in der Praxis eine untergeordnete Bedeutung.</b> In einem 2-stufigen Prozess werden die fehlenden Werte bewertet. Im 1. Schritt werden die Studienteilnehmer betrachtet, die vollständig aus den Analysen ausgeschlossen wurden. <b>Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer basieren, das heißt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.</b>“ [6].</p> <p>Der Anteil der 3 Patienten an insgesamt 60 randomisierten Patienten innerhalb der Studie (36 Migalastat- und 24 ERT-randomisiert) beträgt lediglich 5 %. Auf Grundlage der IQWiG-</p>	<p>In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen lässt sich daher auch für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ableiten. In der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen aufgrund fehlender statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht belegt.</p> <p>Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Methoden ist demnach der Anteil weit unter 30 % und die Aussagesicherheit der Studie ist nicht herabzustufen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Amicus Therapeutics legt eine valide Analyse der bewertungsrelevanten mITT-Teilpopulation vor. Die Aussagesicherheit ist hoch. Das unverblindete Design der Studie AT1001-012 führte nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, da geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt waren, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierte oder verblindeten. Es erfolgte eine Randomisierung, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung einzelner Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Da die primären und sekundären Zielkriterien hauptsächlich die Bestimmung von Laborwerten und Messungen mittels apparativer Technologien betrafen und daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, kann trotz des Open-Label-Designs das Verzerrungspotenzial als insgesamt niedrig eingestuft werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S I.17 Z. 25 – 30	<p><b>Bekannter Wirkungsabfall bestehender Enzyersatztherapien</b></p> <p>Das IQWiG schreibt auf S. I.17:</p> <p><i>"Laut der S1-Leitlinie zu Morbus Fabry kann es bei Patientinnen und Patienten mit einer Enzyersatztherapie zu einem Wirkungsabfall kommen [2]. Ist dies der Fall, sollte eine Antikörperbestimmung erfolgen und es könnte ein Präparatewechsel in Erwägung gezogen werden. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie in der Studie bei einem Wirkungsabfall der Enzyersatztherapie vorzugehen ist und ob ein Wechsel des Wirkstoffs möglich war."</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die S1-Leitlinie zu Morbus Fabry besagt auf S. 47: <i>„Wenn die Effektivität der ERT abnimmt, sollte eine Antikörperbestimmung erfolgen. Bei einem positiven Befund könnte ein Präparatewechsel in Erwägung gezogen werden.“</i> [2].</p> <p>Daten zur Häufigkeit des Auftretens von inhibierenden Antikörpern liegen im Wesentlichen für männliche Patienten vor; das Ausmaß beläuft sich auf etwa 40 – 95 % [2; 7-10]. So weist die Fachinformation zu Agalsidase beta im Abschnitt der Immunogenität darauf hin, dass bei Patienten mit geringer oder keiner enzymatischen Restaktivität – dies sind vornehmlich Männer – von einer IgG-Antikörperentwicklung auszugehen ist. Die Mehrzahl der Patienten entwickelt Antikörper in der Regel</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Migalastat nach §35a SGB V.</p> <p>Die Studie ATTRACT (AT1001-012) ist eine offene RCT, in der Migalastat gegenüber einer Behandlung mit einer Enzyersatztherapie (ERT) verglichen wurde. Insgesamt wurden 60 Patientinnen und Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren im Verhältnis 1,5:1 in die Migalastat- oder die ERT-Gruppe mit Stratifikation nach Geschlecht und Urinprotein (&lt; 100 mg / 24 h; ≥ 100 mg / 24 h) randomisiert. Für den Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten eine Migalastat-sensitive Mutation des Gens, das für α-Galaktosidase A (GLA-Gen) kodiert, bestätigt mittels Genotypisierung, und eine glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> aufweisen. Die Behandlung mit einer Enzyersatztherapie musste zudem mindestens 12 Monate vor Studienbeginn initiiert worden sein. Im Vergleichsarm führten die Patientinnen und Patienten ihre zu Studienbeginn bestehende Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>innerhalb von 3 Monaten nach der ersten Gabe von Agalsidase beta [11]. Auch die Fachinformationen zu Agalsidase alfa weist auf die Möglichkeit einer Antikörperentwicklung hin [12]. In diesem Zusammenhang wird von einer kreuzreaktiven Wirkung der Antikörper berichtet, die die gleiche neutralisierende Aktivität gegenüber Agalsidase alfa und beta zeigen [8; 10].</p> <p>Lenders <i>et al.</i> wiesen bei 40 % der mit Agalsidase behandelten Männer eine Serum-vermittelte Agalsidase-Inhibition nach. Im Vergleich zu männlichen Patienten ohne nachweisbare Serum-vermittelte Agalsidase-Inhibition hatten Patienten mit inhibierenden Antikörpern einen höheren Linksventrikulären Massenindex (LVMI) und eine geringere Nierenfunktionsleistung. Außerdem zeigten die Patienten in dieser retrospektiven Auswertung über 5 Jahre einen stärkeren Abfall der eGFR sowie eine stärkere Zunahme gemessen am Mainz Severity Score (MSSI) und Disease Severity Scoring System (DS3) [10].</p> <p>Ein Wechsel zwischen verschiedenen ERT ist im Rahmen einer Dosisescalation möglich. Lenders und Brand analysierten in einer weiteren Studie die Dosisescalation von Agalsidase alfa (0,2 mg/kg) auf Agalsidase beta (1,0 mg/kg). Der ERT-Wechsel führte zu einem Anstieg der Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Titer; in 2 von 7 Patienten konnten die ADA vollständig gesättigt werden. Demzufolge liegt der Anteil, bei dem eine Inhibition durch Antikörper durch einen</p>	<p>während der Studie fort, während Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ihre bestehende Enzyersatztherapie vor Initiierung der Therapie mit Migalastat beenden mussten. Entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren war eine Antikörperbestimmung und die Prüfung eines Präparatewechsels im Falle eines Wirkungsabfalls bei einer Enzyersatztherapie innerhalb der Studie nicht vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wechsel auf eine andere ERT überwunden werden kann bei nur 28,6 % [13]. ADA führen letztlich auch zu einer verminderten Bioverfügbarkeit des Enzyms (Area under the Curve: -26 %) [8]. Sie korrelieren darüber hinaus signifikant mit Organschäden (Herz, Niere) [10] und können Infusionsbedingte Nebenwirkungen induzieren [14].</p> <p>Ein Wechsel zwischen den ERT-Wirkstoffen in der Studie ATTRACT wurde den Protokollabweichungen entnommen [15]. Der Wechsel von Agalsidase alfa auf Agalsidase beta wurde bei zwei Patienten durchgeführt. Bei beiden Patienten wurden mögliche Infusionsreaktionen als Grund vermerkt.</p> <p>Fazit:</p> <p>ADA treten häufig unter der Behandlung mit Agalsidase auf (bei ca. 40 % - 95 % der männlichen Morbus Fabry Patienten) und sind mit einer höheren Krankheitslast assoziiert. Beide ERT-Therapiealternativen können zur Ausbildung einer Immunogenität durch kreuzreaktive ADA führen, welche nur schwer durch einen Wechsel auf das jeweils andere Präparat überwunden werden kann. Unter der Behandlung mit Migalastat besteht hingegen kein Hinweis auf eine sich entwickelnde Immunogenität.</p> <p>In Anbetracht der Einschränkungen aktueller Behandlungsoptionen durch ERT sowie der im Zusammenhang stehenden ADA-Bildung,</p>	

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.6 Z. 17 - 21	<p>sieht Amicus Therapeutics in Migalastat eine wirksame, sichere und evidenzbasierte, orale Therapiealternative. Auch das IQWiG fasst den therapeutischen Bedarf aus Modul 3 auf S. II.6 so zusammen: <i>„Der pU betont, dass Einschränkungen der Enzymersatztherapie, wie z. B. die intravenöse Gabe und damit einhergehenden infusionsbedingte und immunologische Reaktionen durch eine orale Darreichungsform umgangen werden könnten. Ferner werden bisherige Wirkstoffe überwiegend von Organen (Leber, Milz) aufgenommen, die gar nicht von der Erkrankung betroffen seien.“</i> Migalastat ist in der Wirksamkeit als mindestens gleichwertig zur ERT anzusehen und zeigt bezüglich der Verträglichkeit und Anwendung wertvolle Vorteile für Morbus Fabry-Patienten mit amenable Mutationen. Wie aus der Aussage des IQWiG deutlich wird, kann Migalastat durch die orale Gabe die bekannten Einschränkungen der aktuell verfügbaren ERT, wie die intravenöse Gabe großer Eiweißmoleküle und daraus resultierende infusionsbedingte und immunologische Reaktionen verhindern. Zudem erreicht Migalastat eine konsistentere <math>\alpha</math>-Gal A-Aktivität in den Lysosomen, was einer natürlichen Enzymproduktion entspricht [16]. Auch ist es Migalastat möglich aufgrund der Überwindung der Blut-Hirnschranke in das zentrale Nervensystem zu gelangen [17].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Anpassung notwendig.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>I.23 Z. 30 – 34</p> <p>I.24 Z. 15 – 17</p>	<p><b>Neue Auswertungen zu Monat 18 für die Endpunkte BPI-SF, SF-36 PCS und SF-36 MCS zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Migalastat und ERT</b></p> <p>Das IQWiG schreibt auf S. I.23:</p> <p><i>„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 ATTRACT am Studienende zu Monat 18). Solche Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 liegen jedoch für den Endpunkt Schmerz nicht vor.“</i></p> <p><i>„Solche Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 liegen jedoch auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vor.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Endpunkt Schmerz wird mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) erhoben. Dabei handelt es sich um einen validierten Fragebogen, der, wie in Modul 4 auf S. 94 definiert, als <i>„die Veränderung der von den Patienten selbst berichteten Bewertungen von Schmerzen in dem BPI-SF gegenüber Baseline“</i> gemessen wird.</p> <p>Der Endpunkt <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> wird mittels des Short Form Health Survey with 36 questions, Version 2 (Short Form-</p>	<p>In der Studie ATTRACT wurde der Endpunkt Schmerz anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Für die Responderanalysen wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um <math>\geq 15\%</math> (<math>\geq 1,5</math> Punkte) der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 bis 10) ausgewertet. Eine Veränderung um <math>\geq 1,5</math> Punkte wird als klinisch relevante Veränderung angesehen. In den vorgelegten Analysen werden Patientinnen und Patienten als Responder gewertet, wenn sie zu irgendeinem Zeitpunkt im Auswertungszeitraum bis Monat 18 eine Verschlechterung bzw. Verbesserung aufweisen. Da in der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung jedoch die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt, d. h. am Studienende zu Monat 18, relevant wäre, werden die mit dem Dossier eingereichten Responderanalysen nicht berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>36 Version 2, SF-36v2) erhoben. Wie aus Modul 4 auf S. 100 hervorgeht, ist der SF-36v2 „ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität, dessen Veränderung gegenüber der Baseline ermittelt wird“. Dieser umfasst insgesamt 8 Subskalen, woraus die körperliche (Physical Component Summary, PCS) und die mentale Summenskala (Mental Component Summary, MCS) resultieren.</p> <p>Sowohl der validierte BPI-SF- als auch der SF-36v2-Fragebogen wurden zu Baseline und nach 6, 12 und 18 Monaten ausgefüllt und ausgewertet.</p> <p>Für die Patienten ist jegliche Verbesserung über den gesamten Studienzeitraum von Relevanz. Das Einbeziehen der 18-monatigen Behandlung stellt somit für Amicus Therapeutics weiterhin den bewertungsrelevanten Beobachtungszeitraum dar. Die Analysen „zu Monat 18“ werden ergänzend vorgelegt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Der Endpunkt wurde demnach zu Baseline und nach 6, 12 und 18 Monaten erhoben und die Daten wurden vollumfänglich über den gesamten Studienzeitraum im Dossier dargestellt. Aus der Vorlage des Modul 4 geht zudem hervor, dass bei patientenberichteten Endpunkten regelhaft die Werte im Studienverlauf darzustellen sind. Auf Anregung des IQWiG hat</p>	<p>den mittels BPI-SF erhobenen Endpunkt Schmerz Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 vorgelegt. In der Studie ATTRACT war die Erhebung der Items 3-6 des BPI-SF (stärkste, geringste, durchschnittliche und momentane Schmerzen) geplant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Schmerzlinderung, d.h. die Verbesserung des Endpunktes betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt stärkster Schmerz (Item 3) herangezogen, die Schmerzintensität (Items 3 bis 6) wird ergänzend dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Da für den Endpunkt adäquate Responderanalysen für die Nutzenbewertung vorliegen, werden die Auswertungen stetiger Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) nicht berücksichtigt.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ATTRACT mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Amicus Therapeutics nun zusätzlich die Responderanalysen für die Endpunkte Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Studienende, d. h. zu Monat 18, berechnet.</p> <table border="1" data-bbox="291 683 1176 1284"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 683 750 805">AT1001-012 Dimension Endpunkt</th> <th data-bbox="750 683 1176 805">MITT-Population Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 805 1176 842"><b>Morbidität: BPI-SF</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 842 750 901">Verbesserung um ≥ 15 %</td> <td data-bbox="750 842 1176 901">3/34 (9) vs. 3/18 (17) 0,53 [0,103; 2,723] p = 0,4463</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 901 750 965">Verschlechterung ≥ 15 %</td> <td data-bbox="750 901 1176 965">4/34 (12) vs. 1/18 (6) 1,52 [0,246; 9,385] p = 0,6531</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 965 1176 1002"><b>Lebensqualität: SF-36v2</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1002 750 1061">Verbesserung um ≥ 15 % PCS</td> <td data-bbox="750 1002 1176 1061">1/34 (3) vs. 2/18 (11) 0,32 [0,035; 2,887] p = 0,3088</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1061 750 1125">Verschlechterung um ≥ 15 % PCS</td> <td data-bbox="750 1061 1176 1125">0/34 (0) vs. 2/18 (11) 0,28 [0,057; 1,367] p = 0,1156</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1125 750 1189">Verbesserung um ≥ 15 % MCS</td> <td data-bbox="750 1125 1176 1189">3/34 (9) vs. 2/18 (11) 0,80 [0,130; 4,853]; p = 0,8041</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1189 750 1252">Verschlechterung um ≥ 15 % MCS</td> <td data-bbox="750 1189 1176 1252">3/34 (9) vs. 1/18 (6) 1,67 [0,161; 17,292] p = 0,6671</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 1252 1176 1284">Quelle: [18]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	AT1001-012 Dimension Endpunkt	MITT-Population Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert	<b>Morbidität: BPI-SF</b>		Verbesserung um ≥ 15 %	3/34 (9) vs. 3/18 (17) 0,53 [0,103; 2,723] p = 0,4463	Verschlechterung ≥ 15 %	4/34 (12) vs. 1/18 (6) 1,52 [0,246; 9,385] p = 0,6531	<b>Lebensqualität: SF-36v2</b>		Verbesserung um ≥ 15 % PCS	1/34 (3) vs. 2/18 (11) 0,32 [0,035; 2,887] p = 0,3088	Verschlechterung um ≥ 15 % PCS	0/34 (0) vs. 2/18 (11) 0,28 [0,057; 1,367] p = 0,1156	Verbesserung um ≥ 15 % MCS	3/34 (9) vs. 2/18 (11) 0,80 [0,130; 4,853]; p = 0,8041	Verschlechterung um ≥ 15 % MCS	3/34 (9) vs. 1/18 (6) 1,67 [0,161; 17,292] p = 0,6671	Quelle: [18]		<p>erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Für die Responderanalysen wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 9,4 (körperlicher Summenscore) bzw. ≥ 9,6 Punkte (psychischer Summenscore) ausgewertet. Dies entspricht jeweils 15 % der Skalenspannweite und wird als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung angesehen. Eine Zunahme der Werte im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung. Da die mit dem Dossier eingereichten Responderanalysen für den SF-36v2 nicht zum längst möglichen Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 ausgewertet wurden, können diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden (<i>siehe Endpunkt Schmerz</i>). Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den mittels SF-36v2 erhobenen Endpunkt Lebensqualität Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 nachgereicht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Verbesserung der Lebensqualität, d.h. die Verbesserung des Endpunktes betrachtet.</p> <p>Die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 zeigen für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 jeweils keinen</p>
AT1001-012 Dimension Endpunkt	MITT-Population Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert																					
<b>Morbidität: BPI-SF</b>																						
Verbesserung um ≥ 15 %	3/34 (9) vs. 3/18 (17) 0,53 [0,103; 2,723] p = 0,4463																					
Verschlechterung ≥ 15 %	4/34 (12) vs. 1/18 (6) 1,52 [0,246; 9,385] p = 0,6531																					
<b>Lebensqualität: SF-36v2</b>																						
Verbesserung um ≥ 15 % PCS	1/34 (3) vs. 2/18 (11) 0,32 [0,035; 2,887] p = 0,3088																					
Verschlechterung um ≥ 15 % PCS	0/34 (0) vs. 2/18 (11) 0,28 [0,057; 1,367] p = 0,1156																					
Verbesserung um ≥ 15 % MCS	3/34 (9) vs. 2/18 (11) 0,80 [0,130; 4,853]; p = 0,8041																					
Verschlechterung um ≥ 15 % MCS	3/34 (9) vs. 1/18 (6) 1,67 [0,161; 17,292] p = 0,6671																					
Quelle: [18]																						

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Schmerzskala sowie die Summenskalen bleiben weitestgehend stabil, was bei einer progressiven Erkrankung wie dem Morbus Fabry anzeigt, dass die Patienten keine Zunahme von Schmerzen erfahren und ihre Lebensqualität unter Migalastat-Behandlung erhalten können.</p> <p>Ähnliches zeigte sich in der Studie von Müntze <i>et al.</i> zur Untersuchung von Therapieadhärenz und Lebensqualität. Es wurden an drei deutschen Fabry-Zentren prospektiv Patienten unter Migalastat bis zu 2 Jahre beobachtet. Die Lebensqualität der Patienten blieb weitestgehend stabil. Im SF-36 konnten signifikante Verbesserungen sogar für zwei Bereiche beobachtet werden: ‚Körperliche Rollenfunktion‘ (mittlere Veränderung gegenüber Baseline: 13,39 Punkte, 95%-KI [0,61; 23,2], p = 0,048, n = 28) und ‚Schmerzempfinden‘ (mittlere Veränderung gegenüber Baseline: 8,57 Punkte, 95%-KI [1,32; 15,8], p = 0,022, n = 28). Numerische Verbesserungen nach 2 Jahren im Vergleich zu Baseline zeigten sich insgesamt in den mit körperlicher Bewegung und Vitalität verbundenen Dimensionen [19].</p> <p>Laut der S1-Leitlinie, S. 43 sowie durch das IQWiG auf S. II.6 genannt, werden folgende Ziele bei der Therapie von Morbus Fabry angestrebt: „<i>Verhinderung der Progression von Organmanifestationen, Reduktion von Beschwerden, Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Lebenserwartung.</i>“ Alle</p>	<p>statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Da für den Endpunkt adäquate Responderanalysen für die Nutzenbewertung vorliegen, werden die Auswertungen stetiger Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.6 Z. 15 - 17	<p>Analysen im Dossier sowie die nachgereichten Responderanalysen zeigen unabhängig vom gewählten Zeitpunkt oder Zeitraum, dass keine der Therapien der jeweils anderen überlegen war. Migalastat stellt eine wirksame, sichere und evidenzbasierte Therapiealternative zur ERT dar. Durch die Einnahme an jedem zweiten Tag erreicht Migalastat eine konsistentere <math>\alpha</math>-Gal A-Aktivität in den Lysosomen. Dies entspricht der natürlichen Enzymproduktion besser als die intravenöse zweiwöchige Gabe von ERT [16]. Zudem kann Migalastat aufgrund der Überwindung der Blut-Hirnschranke in das zentrale Nervensystem gelangen [17]. Entgegen den aktuell verfügbaren ERT-Behandlungen können durch die orale Gabe des kleinen Moleküls Migalastat bekannte Einschränkungen, u. a. die intravenöse Gabe großer Eiweißmoleküle und daraus resultierende infusionsbedingte und immunologische Reaktionen verhindert werden. Dies ist ein Gewinn für betroffene Patienten.</p>	
I.24 Z. 28 – 32	<p><b>Neue Auswertungen zu Infusionsbedingten Reaktionen zeigen signifikanten Vorteil für Migalastat in beträchtlichem Ausmaß</b></p> <p>Das IQWiG schreibt auf Seite I.8:</p> <p><i>„Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Migalastat im Vergleich zu</i></p>	<p>Infusionsbedingte Reaktionen stellen für die vorliegende Nutzenbewertung eine relevante Nebenwirkung dar, da die Wirkstoffgabe von Agalsidase alfa und Agalsidase beta laut</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p><i>einer Enzyersatztherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Auf Anregung des IQWiG legt Amicus Therapeutics eine entsprechende Auswertung für infusionsbedingte Reaktionen vor. Amicus Therapeutics erachtet die Klassifizierung nach der Systemorganklasse (SOC) "Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen" als geeignet, um direkt mit der Infusion zusammenhängende Preferred Terms (PTs) zu identifizieren. In dieser SOC wurden in der Studie AT1001-012 die folgenden PTs berichtet:</p> <table border="1" data-bbox="293 959 1167 1145"> <tr> <td colspan="4"><small>&gt; table(AE_SOC_24%AEDECOD)</small></td> </tr> <tr> <td>Accidental overdose</td> <td>Contusion</td> <td>Face injury</td> <td>Fall</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Heat exhaustion</td> <td>Infusion related reaction</td> <td>Injury</td> <td>Ligament sprain</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Limb injury</td> <td>Meniscus injury</td> <td>Muscle strain</td> <td>Procedural hypertension</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Procedural hypotension</td> <td>Procedural nausea</td> <td>Procedural pain</td> <td>Procedural vomiting</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Upper limb fracture</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Für die Auswertung werden die folgenden PTs der SOC als infusionsbedingte Reaktionen eingeschlossen:</p> <div data-bbox="293 1286 1167 1378" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>PTs der SOC (Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen) nach MedDRA</b></p> </div>	<small>&gt; table(AE_SOC_24%AEDECOD)</small>				Accidental overdose	Contusion	Face injury	Fall	1	2	1	3	Heat exhaustion	Infusion related reaction	Injury	Ligament sprain	1	2	1	1	Limb injury	Meniscus injury	Muscle strain	Procedural hypertension	1	1	1	1	Procedural hypotension	Procedural nausea	Procedural pain	Procedural vomiting	1	1	3	1	Upper limb fracture				1				<p>Fachinformation häufig zu infusionsbedingten Reaktionen führt. In der Studie ATTRACT wurde dieser Endpunkt jedoch nicht erhoben. Im Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer post hoc operationalisierte Auswertungen zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor. Für die Auswertung wählt der pharmazeutische Unternehmer die aus seiner Sicht relevanten aufgetretenen Preferred Terms (u.a. „Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren“) in der Systemorganklasse (SOC) „Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen“ aus. Durch die selektive Betrachtung von ausschließlich verfahrensbedingten Ereignissen, welche nur im Vergleichsarm auftreten können, liegen jedoch keine vergleichenden Daten vor. Für die Nutzenbewertung wären vergleichende Daten auf Basis einer aggregierten Analyse aller für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion potenziell relevanten symptomatischen unerwünschten Ereignisse erforderlich. Spezifische unerwünschten Ereignisse, die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abbilden, sollten dabei entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems beziehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen</p>
<small>&gt; table(AE_SOC_24%AEDECOD)</small>																																														
Accidental overdose	Contusion	Face injury	Fall																																											
1	2	1	3																																											
Heat exhaustion	Infusion related reaction	Injury	Ligament sprain																																											
1	2	1	1																																											
Limb injury	Meniscus injury	Muscle strain	Procedural hypertension																																											
1	1	1	1																																											
Procedural hypotension	Procedural nausea	Procedural pain	Procedural vomiting																																											
1	1	3	1																																											
Upper limb fracture																																														
1																																														

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1" data-bbox="293 528 1173 802"> <tr> <td>Procedural Hypotension</td> <td>Hypotonie bei einem Eingriff</td> </tr> <tr> <td>Procedural Nausea</td> <td>Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren</td> </tr> <tr> <td>Infusion Related Reaction</td> <td>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</td> </tr> <tr> <td>Procedural Pain</td> <td>Schmerzen während eines Eingriffs</td> </tr> <tr> <td>Procedural Hypertension</td> <td>Hypertonie bei einem Eingriff</td> </tr> <tr> <td>Procedural Vomiting</td> <td>Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 874 1173 1042">Das Ergebnis zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Migalastat. 5 der 18 mit ERT behandelten Patienten weisen ein entsprechendes Ereignis auf, jedoch keiner der 34 mit Migalastat behandelten Patienten.</p> <p data-bbox="293 1169 689 1198"><b>Infusionsbedingte Reaktionen</b></p> <table border="1" data-bbox="293 1201 1173 1375"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 1201 1173 1230"><b>Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 1230 1173 1259"><b>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1259 696 1375"><b>PTs aus SOC "Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen"</b></td> <td data-bbox="696 1259 1173 1375">0/34 (0) vs. 5/18 (28) 0,17 [0,036; 0,791] <b>p = 0,0239</b></td> </tr> </table>	Procedural Hypotension	Hypotonie bei einem Eingriff	Procedural Nausea	Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren	Infusion Related Reaction	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Procedural Pain	Schmerzen während eines Eingriffs	Procedural Hypertension	Hypertonie bei einem Eingriff	Procedural Vomiting	Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren	<b>Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%)</b>		<b>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</b>		<b>PTs aus SOC "Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen"</b>	0/34 (0) vs. 5/18 (28) 0,17 [0,036; 0,791] <b>p = 0,0239</b>	zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.
Procedural Hypotension	Hypotonie bei einem Eingriff																			
Procedural Nausea	Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren																			
Infusion Related Reaction	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion																			
Procedural Pain	Schmerzen während eines Eingriffs																			
Procedural Hypertension	Hypertonie bei einem Eingriff																			
Procedural Vomiting	Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren																			
<b>Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%)</b>																				
<b>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</b>																				
<b>PTs aus SOC "Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen"</b>	0/34 (0) vs. 5/18 (28) 0,17 [0,036; 0,791] <b>p = 0,0239</b>																			

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Quelle: [18]</p> <p>Aus den vorgelegten Daten für den Endpunkt der infusionsbedingten Reaktionen bei der Behandlung mit Migalastat von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Morbus Fabry ergibt sich ein <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>.</p> <p>Fazit:</p> <p>Damit zeigt sich ein Vorteil in beträchtlichem Ausmaß von Migalastat als erster oraler Therapie bei Morbus Fabry gegenüber der klassischen Therapie mit ERT bezüglich der Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Ansicht von Amicus Therapeutics ist dieser beträchtliche Zusatznutzen bei der Bewertung von Migalastat zu berücksichtigen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Amicus Therapeutics Europe Ltd 2023. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: April 2023.
2. Üçeyler, N. & et al. 2022. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
3. Hoffmann, B. & Mayatepek, E. 2009. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int*, 106, 440-7.
4. Germain, D. P. 2010. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 30.
5. Mehta, A., Clarke, J. T., Giugliani, R., Elliott, P., Linhart, A., Beck, M. & Sunder-Plassmann, G. 2009. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*, 46, 548-52.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023
7. Smid, B. E., Hoogendijk, S. L., Wijburg, F. A., Hollak, C. E. & Linthorst, G. E. 2013. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol. Genet. Metab.*, 108, 132-7.
8. Linthorst, G. E., Hollak, C. E. M., Donker-Koopman, W. E., Strijland, A. & Aerts, J. M. F. G. 2004. Enzyme therapy for Fabry disease: Neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney International*, 66, 1589-95.
9. Wilcox, W. R., Linthorst, G. E., Germain, D. P., Feldt-Rasmussen, U., Waldek, S., Richards, S. M., Beitner-Johnson, D., Cizmarik, M., Cole, J. A., Kingma, W. & Warnock, D. G. 2012. Anti- $\alpha$ -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: Data from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, 105, 443-9.
10. Lenders, M., Stypmann, J., Duning, T., Schmitz, B., Brand, S. M. & Brand, E. 2016. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 27, 256-64.
11. Sanofi, B. V. 2023. Fachinformation Fabrazyme® 35 mg Fabrazyme® 5 mg-Stand: Mai 2023.
12. Takeda Pharmaceuticals International, A. G. 2022. Fachinformation Replagal®1 mg/ml- Stand: August 2022.
13. Lenders, M. & Brand, E. 2022. Assessment and impact of dose escalation on anti-drug antibodies in Fabry disease. *Frontiers in Immunology*, 13.
14. van der Veen, S. J. & Langeveld, M. 2022. Antibodies against recombinant enzyme in the treatment of Fabry disease: Now you see them, now you don't. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 27, 324-6.
15. Amicus Therapeutics Inc. 2014. Clinical Study Report. 16.2 Patient Data Listings. PROTOCOL DEVIATIONS - Stand: 01. October 2014.
16. Amicus Therapeutics Inc 2015. CTD 2-7-3 Summary of Clinical Efficacy.
17. Wu, Y. S., Khanna, R., Schmith, V., Lun, Y., Shen, J. S., Garcia, A., Dungan, L., Perry, A., Martin, L., Tsai, P. C., Hamler, R., Das, A. M., Schiffmann, R. & Johnson, F. K. 2021. Migalastat Tissue Distribution: Extrapolation From Mice to Humans Using Pharmacokinetic Modeling and Comparison With Agalsidase Beta Tissue Distribution in Mice. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 10, 1075-88.

18. Amicus Therapeutics 2023. Addendum zu Modul 4A Migalastat (30 Mio).
19. Müntze, J., Lau, K., Cybulla, M., Brand, E., Cairns, T., Lorenz, L., Üçeyler, N., Sommer, C., Wanner, C. & Nordbeck, P. 2023. Patient reported quality of life and medication adherence in Fabry disease patients treated with migalastat: A prospective, multicenter study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 138, 106981.

## 5.2 Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	06. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Migalastat/ Galafold
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co. KG</i> <i>Potsdamer Str. 125</i> <i>10783 Berlin</i> <i>Deutschland</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Amicus Therapeutics GmbH (nachfolgend Amicus) und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Migalastat aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen € Umsatzgrenze zur Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, zur Kenntnis genommen [1].</p> <p>Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie „<i>Agalsidase alfa oder Agalsidase beta</i>“ für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen [1].</p> <p>Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel Replagal® (Agalsidase alfa), welches zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (<math>\alpha</math>-Galactosidase A Mangel) in jeder Altersgruppe zugelassen ist [2]. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Migalastat und Agalsidase alfa [3]. Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 Verfo ist Takeda daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Migalastat.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																					
S. 27 Tbl. 8	<p>Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzymersatztherapie<sup>a</sup></p> <table border="1" data-bbox="293 667 875 1189"> <thead> <tr> <th>Studie Charakteristikum Kategorie</th> <th>Migalastat N<sup>b</sup> = 34</th> <th>Enzymersatztherapie<sup>a</sup> N<sup>b</sup> = 18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Studie ATTRACT</b></td> </tr> <tr> <td>Alter [Jahre], MW (SD)</td> <td>51 (13)</td> <td>45 (15)</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht [w / m], %</td> <td>59 / 41</td> <td>56 / 44</td> </tr> <tr> <td>Abstammung, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    weiß</td> <td>28 (82)</td> <td>17 (94)</td> </tr> <tr> <td>    asiatisch</td> <td>5 (15)</td> <td>1 (6)</td> </tr> <tr> <td>    verschiedene</td> <td>1 (3)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Zeit seit Fabry Diagnose [Jahre], MW (SD)</td> <td>9,6 (10,9)</td> <td>13,9 (13,5)</td> </tr> <tr> <td>Enzymersatztherapie zu Studienbeginn, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Agalsidase alfa</td> <td>22 (65)</td> <td>11 (61)</td> </tr> <tr> <td>    Agalsidase beta</td> <td>11 (32)</td> <td>7 (39)</td> </tr> <tr> <td>    keine Angabe</td> <td>1 (3)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Gebrauch von ACEI / ARB / Ri zu Studienbeginn, n (%)</td> <td>16 (47)</td> <td>10 (56)</td> </tr> <tr> <td>24-Stunden-Urinprotein zu Studienbeginn [mg/24 h]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    MW (SD)</td> <td>260 (422)</td> <td>417 (735)</td> </tr> <tr> <td>    Median [Min; Max]</td> <td>124 [0; 2282]</td> <td>172 [0; 3154]</td> </tr> <tr> <td>Urinalbumin:Kreatinin-Verhältnis [mg/mmol]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    MW (SD)</td> <td>13,6 (28,9)</td> <td>21,9 (47,1)</td> </tr> <tr> <td>    Median [Min; Max]</td> <td>2,6 [0,3; 155,9]</td> <td>5,8 [0,5; 197,0]</td> </tr> <tr> <td>mGFR<sub>creatinin</sub> [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], MW (SD)</td> <td>82,3 (16,9)</td> <td>81,4 (23,9)</td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch, n (%)</td> <td>k. A.</td> <td>k. A.</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch, n (%)<sup>c</sup></td> <td>k. A.</td> <td>k. A.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1189 875 1369"> <sup>a</sup>. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta  <sup>b</sup>. Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation.  <sup>c</sup>. Es liegen keine Angaben zur Auswertungspopulation vor. In der ITT Population haben 3 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Studie vor Gabe der 1. Studienmedikation, sowie 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 3 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nach Behandlungsbeginn abgebrochen. Grund für den Studienabbruch für alle Patientinnen und Patienten war Rückzug der Einwilligung.            ACEI: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; mGFR: gemessene glomeruläre Filtrationsrate; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Ri: Renin-Inhibitor; SD: Standardabweichung; w: weiblich         </p>	Studie Charakteristikum Kategorie	Migalastat N <sup>b</sup> = 34	Enzymersatztherapie <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 18	<b>Studie ATTRACT</b>			Alter [Jahre], MW (SD)	51 (13)	45 (15)	Geschlecht [w / m], %	59 / 41	56 / 44	Abstammung, n (%)			weiß	28 (82)	17 (94)	asiatisch	5 (15)	1 (6)	verschiedene	1 (3)	0 (0)	Zeit seit Fabry Diagnose [Jahre], MW (SD)	9,6 (10,9)	13,9 (13,5)	Enzymersatztherapie zu Studienbeginn, n (%)			Agalsidase alfa	22 (65)	11 (61)	Agalsidase beta	11 (32)	7 (39)	keine Angabe	1 (3)	0 (0)	Gebrauch von ACEI / ARB / Ri zu Studienbeginn, n (%)	16 (47)	10 (56)	24-Stunden-Urinprotein zu Studienbeginn [mg/24 h]			MW (SD)	260 (422)	417 (735)	Median [Min; Max]	124 [0; 2282]	172 [0; 3154]	Urinalbumin:Kreatinin-Verhältnis [mg/mmol]			MW (SD)	13,6 (28,9)	21,9 (47,1)	Median [Min; Max]	2,6 [0,3; 155,9]	5,8 [0,5; 197,0]	mGFR <sub>creatinin</sub> [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], MW (SD)	82,3 (16,9)	81,4 (23,9)	Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	
Studie Charakteristikum Kategorie	Migalastat N <sup>b</sup> = 34	Enzymersatztherapie <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 18																																																																					
<b>Studie ATTRACT</b>																																																																							
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (13)	45 (15)																																																																					
Geschlecht [w / m], %	59 / 41	56 / 44																																																																					
Abstammung, n (%)																																																																							
weiß	28 (82)	17 (94)																																																																					
asiatisch	5 (15)	1 (6)																																																																					
verschiedene	1 (3)	0 (0)																																																																					
Zeit seit Fabry Diagnose [Jahre], MW (SD)	9,6 (10,9)	13,9 (13,5)																																																																					
Enzymersatztherapie zu Studienbeginn, n (%)																																																																							
Agalsidase alfa	22 (65)	11 (61)																																																																					
Agalsidase beta	11 (32)	7 (39)																																																																					
keine Angabe	1 (3)	0 (0)																																																																					
Gebrauch von ACEI / ARB / Ri zu Studienbeginn, n (%)	16 (47)	10 (56)																																																																					
24-Stunden-Urinprotein zu Studienbeginn [mg/24 h]																																																																							
MW (SD)	260 (422)	417 (735)																																																																					
Median [Min; Max]	124 [0; 2282]	172 [0; 3154]																																																																					
Urinalbumin:Kreatinin-Verhältnis [mg/mmol]																																																																							
MW (SD)	13,6 (28,9)	21,9 (47,1)																																																																					
Median [Min; Max]	2,6 [0,3; 155,9]	5,8 [0,5; 197,0]																																																																					
mGFR <sub>creatinin</sub> [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], MW (SD)	82,3 (16,9)	81,4 (23,9)																																																																					
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.																																																																					
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.																																																																					

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Die Studienpopulation der ATTRACT-Studie weist trotz Randomisierung zwischen den beiden Studienarmen Dysbalancen (Zeit seit Fabry Diagnose; 24-Stunden-Urinprotein zu Studienbeginn; Urinalbumin:Kreatinin-Verhältnis) auf. Das überrascht aufgrund der kleinen Patientenzahl insbesondere im Kontrollarm nicht, jedoch ist die Aussagesicherheit dieser konkreten Studie infolge hieraus resultierender möglicher Effektverschiebungen deutlich reduziert.</p> <p>Aufgrund dieser Besonderheit bei der Evidenzgenerierung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen sollten methodische Diskussionen über die Weiterentwicklung der Evidenzanforderungen initiiert werden, um auch andere Studientypen außer RCT im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Migalastat nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29 Z. 7	<p>„In die Studie ATTRACT wurden nur Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren eingeschlossen und die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient war 18 Jahre alt. Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren legt der pU nicht vor.</p> <p>Des Weiteren wurden in die Studie ATTRACT ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die Enzymersatztherapie seit mindestens 12 Monaten vor Studienbeginn bestand. Daten für Patientinnen und Patienten, die noch keine Vorbehandlung mit einer Enzymersatztherapie erhalten haben, liegen für die Bewertung nicht vor.“</p> <p>Anmerkung Takeda:</p> <p>Vor dem Hintergrund der genannten Dysbalancen zwischen den Studienarmen (Zeit seit Fabry Diagnose; 24-Stunden-Urinprotein zu Studienbeginn; Urinalbumin:Kreatinin-Verhältnis) der ATTRACT-Studie wäre ein breiterer, zulassungskonformer Einschluss von Patienten in die Studie und eine damit verbundene Erhöhung der Patientenzahl wünschenswert für die Erhöhung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse. Der Studieneinschluss von explizit Enzym-Ersatz-Therapie(EET)-erfahrenen Patienten erhöht das Verzerrungspotential insbesondere im Kontrollarm, da hier der Effekt der EET durch den ggf. zu erwartenden</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkungsverlust schwächer sein kann und der Gruppenunterschied potenziell zu Gunsten von Migalastat überschätzt sein kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	
<p>S. 67 Z. 10</p>	<p><i>„Zu Schritt 2: Prävalenzrate des Morbus Fabry</i></p> <p>Der pU weist auf folgende, teilweise in der Übersichtsarbeit von Hoffmann et al. (2009) [19] beschriebenen Gründe für die erhebliche Schwankungsbreite der Prävalenzangaben hin, wodurch Unsicherheiten entstehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uneinheitlicher und insbesondere bei Frauen sehr variabler klinischer Verlauf des Morbus Fabry</li> <li>▪ Veränderung von diagnostischen Methoden und des Verständnisses der Erkrankung über die Zeit</li> <li>▪ sehr späte Diagnose aufgrund der Vielzahl der Symptome und der unspezifischen Symptomatik und das insbesondere bei betroffenen Kindern bestehende hohe Risiko von Falschdiagnosen</li> </ul> <p>Dem online zugänglichen Zusatzmaterial der Publikation von Brennan et al. (2013) [6] ist weiterhin zu entnehmen, dass das Alter</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.</p> <p>Die Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere aufgrund der verwendeten Quelle zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit zugrunde liegender Mutation des <math>\alpha</math> Galaktosidase A-Gens, die auf einer Expertenaussage auf Basis von Daten einer Universitätsklinik beruht und sich auf eine unsichere Definition stützt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der identifizierten Fälle nicht die gesamte Altersspanne der Zielpopulation umfasst. Dies kann zu einer potenziellen Unsicherheit bei der Verwendung dieser Prävalenzangabe für die vorliegende Zielpopulation führen.</p> <p>Den potenziellen Unsicherheiten wird in diesem Schritt durch die Angabe einer Spanne durch den pU Rechnung getragen. Jedoch weisen die Studien, die der Unter- und Obergrenze zugrunde gelegt wurden [6,10], eine stark eingeschränkte Aktualität auf und beziehen sich auf Regionen außerhalb Deutschlands, sodass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist.</p> <p><i>Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender Mutation des <math>\alpha</math>-Galaktosidase A-Gens</i></p> <p>Die vom pU für diesen Schritt verwendete Anteilsspanne (28 % bis 34 %) ist mit Unsicherheit behaftet, da sie auf Angaben 1 Expertenaussage auf Basis von Daten 1 Universitätsklinik beruht. Zudem ist es wie in der Referenz auch angesprochen fraglich, ob die damals angewendete Übersicht zur Definition von Mutationen, die auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen, auch noch heute Bestand hat und sich heute nicht ggf. abweichende Anteile ergeben.“</p> <p>Anmerkung Takeda:</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Takeda teilt die Einschätzung des IQWiG zur Herleitung der Patientenzahlen und die Würdigung der problematischen zugrundeliegenden Evidenz. Weil die epidemiologischen Schätzungen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit hoher Unsicherheit behaftet sind, empfiehlt Takeda die Hinzunahme von Verordnungsdaten im Anwendungsgebiet als zusätzlichen Indikator für die behandlungsrelevante Prävalenz in Deutschland. Eine Beschränkung der Analyse auf deutsche Daten hat einerseits den Vorteil der Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes, erfordert jedoch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine entsprechend große Datengrundlage.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Migalastat (Morbus Fabry) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung A23-88 [Stand: 13.11.2023]. 2023. Projekt: A23-88.*
2. Takeda Pharmaceuticals International AG, *Fachinformation Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2022]. 2022.*
3. Amicus Therapeutics GmbH, *Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln [Stand: April 2023]. 2023.*

### 5.3 Stellungnahme: Chiesi GmbH

Datum	05.12.2023
Stellungnahme zu	Migalastat (Galafold®)
Stellungnahme von	Chiesi GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 13.11.2023 [1].</i>	
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Migalastat zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen [1, 2].</p> <p>Morbus Fabry ist eine seltene Erkrankung, die zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten gehört und X-chromosomal vererbt wird [3]. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch einen Mangel an funktionsfähiger <math>\alpha</math>-Galaktosidase A (GLA), der letztlich die Anreicherung von Sphingolipiden in zahlreichen Organen des Körpers zur Folge hat [4]. Je nach betroffenem Organ ist diese fortschreitende Anreicherung mit einer Vielzahl von klinischen Manifestationen verbunden, die zum Teil auch lebenslimitierend sein können.</p> <p>Die Chiesi GmbH (im Weiteren: Chiesi) hat im Erkrankungsbild des Morbus Fabry zum 01.10.2023 das Arzneimittel Elfabrio mit dem neuartigen Wirkstoff Pegunigalsidase alfa in den deutschen Markt eingeführt [5]. Die Nutzenbewertung zu diesem Wirkstoff hat mit gleichem Tag begonnen [6].</p> <p>Bei Pegunigalsidase alfa handelt es sich um eine neue Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) mit</p>	Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PEGyliertem Wirkstoff, der eine kausale Therapie des Morbus Fabry ermöglicht [3]. Die PEGylierung führt einerseits zu einer verlängerten Halbwertszeit, andererseits geht man davon aus, dass durch die PEGylierung bestimmte Epitope des Moleküls maskiert werden, wodurch sie für Anti-Drug-Antikörper (ADA) nicht mehr zugänglich sind [7, 8]. Dies verringert letztlich das immunogene Potential von Pegunigalsidase alfa und führt zu einer Abnahme der Rate von infusionsbedingten Reaktionen (IRR) im Vergleich zur ERT Agalsidase beta [8]. Zudem werden die bei Morbus Fabry besonders betroffenen Organe Herz und Niere von Pegunigalsidase alfa – anders als von Agalsidase alfa – zuverlässig erreicht, während in der wenig betroffenen Leber geringere Aktivitäten gemessen wurden [9].</p> <p>Pegunigalsidase alfa bietet den Patient*innen mit Morbus Fabry die Möglichkeit einer Therapie mit einem hinsichtlich der biologischen Verfügbarkeit und im Vergleich zu den bestehenden ERT optimierten Wirkstoff. Darüber hinaus zeichnet sich Pegunigalsidase alfa durch weniger Nebenwirkungen aus, sodass die Infusionen mit weniger Belastungen verbunden sind. Ein weiterer Vorteil ist das minimierte Risiko immunologischer Abwehrreaktionen, sodass Pegunigalsidase alfa auch über viele Jahre hinweg verträglich und wirksam ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Übersicht Stellungnahme-Punkte</u></b></p> <p>Die Stellungnahme von Chiesi bezieht sich im Allgemeinen auf die folgenden 3 Sachverhalte der Nutzenbewertung von Migalastat:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">Sachgerechte Erfassungszeitpunkte des patientenrelevanten Symptoms „Schmerz“</a></li> <li>2. <a href="#">Infusionsbedingte Reaktionen als relevantes Kriterium zur Bestimmung des Sicherheitsprofils von Therapien zur Behandlung des Morbus Fabry</a></li> <li>3. <a href="#">Relevanz der geschätzten glomerulären renalen Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) zur Bestimmung der renalen Morbidität bei Patient*innen mit Morbus Fabry</a></li> </ol>	
<p><b><u>Stellungnahme zu (1)</u></b></p> <p><b>Ein sachgerechtes Vorgehen zur Bewertung des Symptoms „Schmerz“ umfasst, anders als vom IQWiG vorgeschlagen, nicht nur die Betrachtung des letztverfügbaren Erhebungszeitpunkts des Schmerzerlebens (gemessen anhand des BPI-SF), sondern sollte vielmehr die integrierte Betrachtung möglichst vieler Erhebungszeitpunkte beinhalten. Die Auswertungen zum Schmerzerleben sollten zudem um Auswertungen zur Schmerzmittel-einnahme ergänzt werden.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Aus symptomatischer Sicht ist Morbus Fabry initial insbesondere durch das Auftreten von episodisch – zum Teil auch krisenhaft – auftretenden Schmerzen gekennzeichnet, die mit einer großen Belastung für die</p>	<p>In der Studie ATTRACT wurde der Endpunkt Schmerz anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Für die Responderanalysen wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um <math>\geq 15\%</math> (<math>\geq 1,5</math> Punkte) der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 bis 10) ausgewertet. Eine Veränderung um <math>\geq 1,5</math> Punkte wird als klinisch relevante Veränderung angesehen. In den vorgelegten Analysen werden Patientinnen und Patienten als Responder gewertet, wenn sie zu irgendeinem Zeitpunkt im Auswertungszeitraum bis Monat 18 eine Verschlechterung bzw. Verbesserung aufweisen. Da in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient*innen einhergehen [3]. Charakteristischerweise fokussieren sich diese Schmerzen vor allem auf die Akren, d. h. die körperfernen Teile der Gliedmaßen.</p> <p>In Modul 4 des Nutzendossiers von Migalastat legt der Hersteller zur Bewertung des patientenrelevanten Symptoms „Schmerz“ Auswertungen des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) vor [10]. Der Fragebogen wurde zu Monat 6, zu Monat 12 und zu Monat 18 erhoben. Als relevante Veränderung des Symptoms „Schmerz“ wurde eine Verbesserung bzw. Verschlechterung im BPI-SF um <math>\geq 1,5</math> Punkte angesehen (entspricht 15 % der Skalenspannweite).</p> <p>Das IQWiG kritisiert in diesem Zusammenhang in seinem Nutzenbewertungsbericht den vom Hersteller gewählten Auswertungszeitraum bis Monat 18 (S. I.23f). Der Auswertungszeitraum bis Monat 18 bedeutet, dass vom Hersteller jeder Patient bzw. jede Patientin als Responder gewertet wurde, der bzw. die sich in einer der Erhebungen des BPI-SF bis Monat 18 um <math>\geq 1,5</math> Punkte gegenüber Baseline verbessert oder verschlechtert hatte [10]. Laut IQWiG sei bei einer chronisch-progredienten Erkrankung wie Morbus Fabry stattdessen vielmehr die Betrachtung zu einem möglichst späten Zeitpunkt – hier also zu Monat 18 – relevant (S. I.23).</p> <p>Diese Betrachtungsweise des IQWiG lässt jedoch außer Acht, dass es sich bei dem Symptom „Schmerz“ in der Indikation Morbus Fabry nicht ausschließlich um ein chronisches Ereignis mit gleichbleibender bzw. kontinuierlich zu- oder abnehmender Intensität handelt. Vielmehr können Schmerzen in diesem Erkrankungsbild auch episodisch auftreten und in besonders schweren Fällen als Schmerzkrise, in denen sich der Schmerz über den gesamten Körper ausdehnen und über</p>	<p>der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung jedoch die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt, d. h. am Studienende zu Monat 18, relevant wäre, werden die mit dem Dossier eingereichten Responderanalysen nicht berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den mittels BPI-SF erhobenen Endpunkt Schmerz Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 vorgelegt. In der Studie ATTRACT war die Erhebung der Items 3-6 des BPI-SF (stärkste, geringste, durchschnittliche und momentane Schmerzen) geplant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Schmerzlinderung, d.h. die Verbesserung des Endpunktes betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt stärkster Schmerz (Item 3) herangezogen, die Schmerzintensität (Items 3 bis 6) wird ergänzend dargestellt.</p> <p>Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Da für den Endpunkt adäquate Responderanalysen für die Nutzenbewertung vorliegen, werden die Auswertungen stetiger Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stunden oder sogar Tage anhalten kann, die Hospitalisierung der Patient*innen notwendig machen [3].</p> <p>Insofern ist es bei Morbus Fabry nicht ausreichend, wie vom IQWiG vorgeschlagen, die Ergebnisse des BPI-SF ausschließlich zu <u>einem</u>, möglichst späten Zeitpunkt zu bewerten. Vielmehr können Auswertungen zur Schmerzmitteleinnahme in der Gesamtbetrachtung sinnvoll sein und sollten ggf. ergänzt werden.</p> <p>Da der Schmerzmittelgebrauch ein verlässlicher Indikator für das tatsächliche Schmerzerleben ist, ermöglicht die Auswertung der Schmerzmitteleinnahme eine zusätzliche, objektive Betrachtung der Schmerzintensität über den gesamten Behandlungszeitraum, die – anders als der BPI-SF – nicht durch mögliche Limitationen aufgrund der Recall-Periode zum Zeitpunkt der Erfassung begrenzt werden.</p> <p>Zudem muss bei Patient*innen mit identischem Schmerz-Score, aber einer höheren Schmerzmitteldosis, auch von einer grundlegend höheren Schmerzintensität ausgegangen werden. Bei alleiniger Betrachtung des patientenberichteten Schmerzerlebens würde dieser potenzielle Unterschied in der tatsächlichen Schmerzbelastung nicht erkannt werden.</p> <p>Bei Morbus Fabry ist es daher nicht ausreichend die Ergebnisse zu Schmerz ausschließlich zu einem möglichst späten Zeitpunkt zu bewerten. Stattdessen sollten zusätzlich verschiedene Auswertungszeitpunkte bspw. mittels Betrachtung der Schmerzmitteleinnahme in die Bewertung miteinfließen.</p>	
<b><u>Stellungnahme zu (2)</u></b>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) sind eine übliche Nebenwirkung von Arzneimitteln, die auf (körper-)fremden Proteinen beruhen und intravenös verabreicht werden. IRR sind für Patient*innen mit Morbus Fabry von hoher Relevanz, da sie für die Patient*innen unmittelbar wahrnehmbar sind und im schlimmsten Fall dazu führen können, dass die Patient*innen mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen nicht mehr behandelt werden können. Das Auftreten von IRR ist demnach als ein patientenrelevantes Ereignis anzusehen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Auf S. I-24 der Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass IRR aus seiner Sicht</p> <p><i>„eine relevante Nebenwirkung darstellen, da laut Fachinformation die Wirkstoffgabe von Agalsidase alfa und Agalsidase beta häufig zu infusionsbedingten Reaktionen führt.“</i></p> <p>Dieser Auffassung kann Chiesi nur beipflichten:</p> <p>Agalsidase alfa und Agalsidase beta, die beiden Wirkstoffe der zVT von Migalastat, sind körperfremde Proteine, die mittels intravenöser Infusion verabreicht werden. Wie alle Wirkstoffe, die intravenös verabreicht werden, erreichen Agalsidase alfa und Agalsidase beta innerhalb kürzester Zeit sämtliche Organe und Gewebe des Körpers. Damit einhergehend kommen sie jedoch auch unmittelbar mit den Zellen des Immunsystems in Kontakt, was zu einer raschen Immunreaktion führen kann. Die Eigenschaft, eine solche Reaktion auszulösen, wird als Immunogenität einer Substanz bezeichnet.</p>	<p>Infusionsbedingte Reaktionen stellen für die vorliegende Nutzenbewertung eine relevante Nebenwirkung dar, da die Wirkstoffgabe von Agalsidase alfa und Agalsidase beta laut Fachinformation häufig zu infusionsbedingten Reaktionen führt. In der Studie ATTRACT wurde dieser Endpunkt jedoch nicht erhoben. Im Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer post hoc operationalisierte Auswertungen zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor. Für die Auswertung wählt der pharmazeutische Unternehmer die aus seiner Sicht relevanten aufgetretenen Preferred Terms (u.a. „Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren“) in der Systemorganklasse (SOC) „Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen“ aus. Durch die selektive Betrachtung von ausschließlich verfahrensbedingten Ereignissen, welche nur im Vergleichsarm auftreten können, liegen jedoch keine vergleichenden Daten vor. Für die Nutzenbewertung wären vergleichende Daten auf Basis einer aggregierten Analyse aller für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion potenziell relevanten symptomatischen unerwünschten Ereignisse erforderlich. Spezifische unerwünschten Ereignisse, die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abbilden, sollten dabei entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems beziehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IRR können in unterschiedlicher Häufigkeit und Schwere auftreten [3]. Bestehen die IRR trotz medikamentöser Behandlung weiter und belasten sie die Patient*innen aufgrund ihres Schweregrades in besonderem Maße, kann dies zum Abbruch der Therapie führen [11, 12]. Aufgrund dessen besteht in der vorliegenden Indikation daher auch ein hoher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach Arzneimitteln mit reduzierter Immunogenität und dadurch verbesserter Verträglichkeit.</p> <p>Die Reduktion des Auftretens oder der Schwere von IRR besitzt also für die Patient*innen mit Morbus Fabry eine hohe Relevanz und ist daher in der vorliegenden Indikation als klar patientenrelevant anzusehen. Die Patientenrelevanz dieses Ereignis ergibt sich zudem bereits aus dem Wortlaut des § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als</p> <p><i>„patientenrelevante[r] Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen.“</i></p> <p>Das Auftreten von IRR ist demnach ein patientenrelevantes Ereignis und ist für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Hierbei sollte bedacht werden, dass Infusionen über den Studienzeitraum hinweg mehrfach verabreicht werden und jede Infusion erneut zu einer IRR führen kann. Eine Betrachtung ausschließlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einer IRR könnte also zu einer deutlichen Verzerrung der Ergebnisse führen. Insofern sollte eine zusätzliche Auswertung der IRR als Rate betrachtet werden, in der die Anzahl der aufgetretenen IRR-Ereignisse in Relation zur Gesamtzahl der verabreichten Infusionen gesetzt wird.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Stellungnahme zu (3)</u></b></p> <p><b>Die Beteiligung der Niere ist eine der Hauptursachen für die durch Morbus Fabry bestehende Krankheitslast und ist als solche äußerst patientenrelevant. Bei der Veränderung der eGFR handelt es sich um eine sachgerechte Operationalisierung dieses Endpunkts, da sie unmittelbar und objektiv die renale Beeinträchtigung der Patient*innen misst. Die Nicht-Berücksichtigung der Veränderung der eGFR durch das IQWiG aufgrund hoher Ausgangswerte ist nicht nachvollziehbar.</b></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität von Morbus Fabry liegt in der renalen Beteiligung der Erkrankung, die bereits in jungen Jahren zu einer fortschreitenden Niereninsuffizienz führt. In letzter Konsequenz führt der kontinuierliche Verlust der Nierenfunktion zum terminalen Nierenversagen und löst damit die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie aus, d. h. entweder einer regelmäßigen Dialyse oder einer Nierentransplantation [13].</p> <p>Darüber hinaus steigt bereits in früheren Stadien einer Niereninsuffizienz das Risiko für verschiedene Folgekomplikationen wie Anämie, Bluthochdruck und Hyperparathyreoidismus um den Faktor 3–4 an [14]. All diese Komplikationen sind mit direkt spürbaren Beeinträchtigungen wie bspw. einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Kopfschmerzen assoziiert. Somit ist die fortschreitende Niereninsuffizienz nicht nur unausweichlich mit schwer belastenden Spätfolgen, sondern auch mittelfristig mit zusätzlichen direkt spürbaren und therapiebedürftigen</p>	<p>Die renale Morbidität wurde operationalisiert über eine Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mit dem erniedrigten eGFR <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> relativ zu Studienbeginn) und einem Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins <math>\geq 33</math> % (mit dem erhöhten Protein <math>\geq 300</math> mg relativ zu Studienbeginn)</p> <p>Eine Abnahme der eGFR <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ein Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins <math>\geq 33</math> % sind nicht per se patientenrelevant. Unter Berücksichtigung der hohen mittleren mGFR-Ausgangswerte (ca. 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und der mittleren 24-Stunden-Urinprotein-Ausgangswerte (ca. 260 mg/mmol bzw. ca. 417 mg/mmol) ist nicht davon auszugehen, dass diese Veränderungen für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbilden. Der Endpunkt renale Morbidität wird in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beeinträchtigungen für die Patient*innen verbunden und ist daher grundsätzlich als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Folgerichtig bezieht das IQWiG daher die renale Morbidität in seine Nutzenbewertung des Wirkstoffs Migalastat mit ein, kritisiert jedoch die Umsetzung dieses Endpunkts über die GFR. Unter anderem sei aus Sicht des IQWiGs „aufgrund der hohen mittleren mGFR-Ausgangswerte“<sup>6</sup> (S. I-22) nicht davon auszugehen, dass die als Ansprechkriterium definierte patientenindividuelle Abnahme der eGFR um <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (S. I-22) bzw. die in der Studie gemessene mittlere Veränderung der mGFR von -3 bzw. -4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (S. I-24f) „für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet“.</p> <p>Von der KDIGO-Gruppe (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) wird bereits eine anhaltende Verschlechterung der eGFR von <math>\geq 5</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr als rasche Progression der Niereninsuffizienz aufgefasst [13]. Zudem bedeutet eine kontinuierliche Verschlechterung der eGFR um 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in 18 Monaten<sup>7</sup>, dass die betroffenen Patient*innen selbst bei einem Ausgangswert von 82,38 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> innerhalb von weniger als 7 Jahren ein Nierenversagen entwickeln (eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). In diesem Stadium der Niereninsuffizienz besteht, wie bereits zuvor erwähnt, in aller Regel eine dringende Indikation zur Dialyse – einer Maßnahme also, die mit schwerwiegenden Einschränkungen und Risiken für die Patient*innen verbunden ist.</p>	

<sup>6</sup> mGFR = gemessene GFR (measured GFR)

<sup>7</sup> Im Rahmen des Studiendesigns der ATTRACT-Studie konnte eine solche Verschlechterung auch wesentlich schneller als innerhalb von 18 Monaten eintreten [10].

<sup>8</sup> Für die Beispielrechnung wurde der höhere der beiden Ausgangswerte aus der Studie ATTRACT gewählt.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie die im Anhang aufgeführte Beispielrechnung illustriert (siehe Tabelle 1), können aber auch bereits geringe Unterschiede in der jährlichen Abnahme der eGFR für die Patient*innen auf längere Sicht gesehen deutlich wahrnehmbare Unterschiede nach sich ziehen. So erreichen Patient*innen mit einer kontinuierlichen jährlichen Abnahme der eGFR von 3,59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ausgehend von einem Ausgangswert von 82,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> etwa nach 20 Jahren ein dialysepflichtiges Stadium der Niereninsuffizienz<sup>10</sup>. Im Gegensatz dazu werden Patient*innen mit einer kontinuierlichen Abnahme von 4, 4,5 bzw. 5,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bereits nach etwa 17, 15 bzw. 13 Jahren dialysepflichtig. Ein Unterschied in der jährlichen Abnahme der eGFR von nur 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> führt demnach also bereits 7 Jahre früher zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen.</p> <p>Insofern ist das Vorgehen des IQWiGs, die Veränderung der GFR aufgrund der hohen Ausgangswerte nicht als geeignete Umsetzung des patientenrelevanten Endpunkts der renalen Morbidität zu berücksichtigen, an dieser Stelle nicht nachvollziehbar.</p>	

<sup>9</sup> Für die Beispielrechnung wurde der Mittelwert der mittleren Änderungen der mGFR pro Jahr aus den beiden Studienarmen der Studie ATTRACT verwendet (vgl. S. I-25).

<sup>10</sup> Hier definiert als eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. iii	<p><u>Aussage des IQWiG</u></p> <p><b>„Medizinisch-fachliche Beratung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn“</li> </ul> <p><u>Stellungnahme</u></p> <p>Ausweislich der Informationen auf der Website des Universitätsklinikums Bonn<sup>11</sup> handelt es sich bei Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf um einen Mediziner, der im Bereich der Hämatologie/Onkologie tätig ist. Es ist nicht unmittelbar ersichtlich, ob und welche Expertise Prof. Dr. Schmidt-Wolf im Bereich der Stoffwechselerkrankungen hat, zu den Morbus Fabry gezählt wird.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Migalastat nach §35a SGB V.</p>

<sup>11</sup> <https://www.ukbonn.de/abteilung-fuer-integrierte-onkologie/ueber-uns/prof-dr-ingo-schmidt-wolf/>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Migalastat (Morbus Fabry) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6952/2023-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Migalastat\\_D-967.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6952/2023-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Migalastat_D-967.pdf).
2. Amicus Therapeutics Europe Ltd. (2016): Galafold 123 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Üçeyler N. et al. (2022): Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie (In: Deutscher Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.)). [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://dgn.org/leitlinie/216>.
4. Amodio F, Caiazza M, Monda E, Rubino M, Capodicasa L, Chiosi F, et al. (2022): An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. *Biomolecules*; 12(10)
5. Chiesi GmbH (2023): Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry). [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1001/>.
7. Lenders M, Pollmann S, Terlinden M, Brand E (2022): Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Mol Ther Methods Clin Dev*; 26:323-30.
8. Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR, Holida M, Bernat J, Longo N, et al. (2023): Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study. *J Med Genet*;
9. Kizhner T, Azulay Y, Hainrichson M, Tekoah Y, Arvatz G, Shulman A, et al. (2015): Characterization of a chemically modified plant cell culture expressed human  $\alpha$ -Galactosidase-A enzyme for treatment of Fabry disease. *Mol Genet Metab*; 114(2):259-67.
10. Amicus Therapeutics GmbH (2023): Migalastat (Galafold®) - Modul 4 A. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6950/2023\\_08\\_15\\_Modul\\_4A\\_Migalastat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6950/2023_08_15_Modul_4A_Migalastat.pdf).
11. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. (2015): Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*; 10:36.
12. Tesmoingt C, Lidove O, Reberga A, Thetis M, Ackaert C, Nicaise P, et al. (2009): Enzyme therapy in Fabry disease: severe adverse events associated with anti-agalsidase cross-reactive IgG antibodies. *Br J Clin Pharmacol*; 68(5):765-9.
13. KDIGO (2013): Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*; 3(1):1-150.

14. Weckmann G, Chenot, J.-F., Stracke, S. (2019): S3 Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. [Zugriff: 14.07.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-048l\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf).

## Anhang

Tabelle 1: Beispielrechnung zu Unterschieden in der jährlichen Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)

<b>Ausgangswert eGFR:</b>		82,3 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
<b>Angenommene mittlere jährliche Abnahme:</b>		3,5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
<b>Jahr</b>	<b>Abnahme der eGFR um 3,5 + x ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>				
	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
1	78,8	78,3	77,8	76,8	
2	75,3	74,3	73,3	71,3	
3	71,8	70,3	68,8	65,8	
4	68,3	66,3	64,3	60,3	
5	64,8	62,3	59,8	54,8	
6	61,3	58,3	55,3	49,3	
7	57,8	54,3	50,8	43,8	
8	54,3	50,3	46,3	38,3	
9	50,8	46,3	41,8	32,8	
10	47,3	42,3	37,3	27,3	
11	43,8	38,3	32,8	21,8	
12	40,3	34,3	28,3	16,3	
13	36,8	30,3	23,8	10,8	
14	33,3	26,3	19,3	5,3	
15	29,8	22,3	14,8		
16	26,3	18,3	10,3		
17	22,8	14,3	5,8		
18	19,3	10,3	1,3		
19	15,8	6,3			
20	12,3	2,3			

#### 5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Migalastat (Galafold)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Migalastat (Galafold) von Amicus Therapeutics GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Migalastat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA nun nach Überschreitung der Umsatzschwelle Agalsidase alfa oder Agalsidase beta fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da sich weder Vor- noch Nachteile für Migalastat zeigen würden. Der Hersteller beansprucht ebenfalls keinen Zusatznutzen im Dossier.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Migalastat nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.5 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	06. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Migalastat / Galafold
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Migalastat ist als Arzneimittel für Seltene Leiden zugelassen. Die Zulassung umfasst zum einen die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Im Juli 2021 erfolgte eine Zulassungserweiterung für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesichertem <math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Vorliegend handelt es sich um eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).</p> <p>Trotz der Seltenheit der Erkrankung und den Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen zur Evidenzgenerierung in der Pädiatrie steht mit Migalastat die erste orale Therapie für die Behandlung von Morbus Fabry bei einer adoleszenten Patientenpopulation zur Verfügung. Die orale Gabe bietet, insbesondere bei Kindern, einen Mehrwert. Neben dem medizinischen Gesichtspunkt der Vermeidung von infusionsbedingten Komplikationen spielen hier auch Aspekte wie Unabhängigkeit und Integration der Therapie in den Alltag eine Rolle.</p> <p>Migalastat bietet eine Therapieoption, um die Erkrankung von Anfang an bestmöglich zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf nach Möglichkeit bereits im Kindesalter einzudämmen. Patientinnen und Patienten haben so die Möglichkeit, vor später auftretenden</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>strukturellen Schäden geschützt zu werden. Die Verhinderung von Organschäden schon im Kindesalter ist ein wichtiges Therapieziel und verhindert langfristige schwere Folgeerkrankungen wie z. B. Niereninsuffizienz und Herzerkrankungen.</p> <p>Grundsätzlich sind bei chronischen Erkrankungen therapeutische Alternativen zu begrüßen, um die Therapie patientenindividueller gestalten zu können.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.6 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Migalastat / Galafold
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. November 2023 wurde auf der Internetseite des G-BA die vorläufige Nutzenbewertung vom IQWiG zum Wirkstoff Migalastat (Galafold) im folgenden Anwendungsgebiet veröffentlicht: Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens möchte Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zu folgenden Punkten Stellung nehmen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorläufige Bewertung I.22	<p><b>Endpunkt glomeruläre Filtrationsrate (GFR)</b></p> <p>Anmerkung: IQWiG: „Eine Abnahme der eGFR <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist nicht zwangsläufig patientenrelevant.“</p> <p>Nach Expertenmeinung gilt eine Behandlung als nicht wirksam, wenn der eGFR-Verlust <math>\geq 3</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr (bei Frauen <math>\geq 2,5</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr) beträgt [1].</p> <p>Bei der Pathogenese der Niere werden die Zellen durch Anreicherung von Glykosphingolipiden, Inflammation, Nekrose und Apoptose geschädigt und durch Bindegewebszellen ersetzt [2]. Die Fibrosierung ist irreversibel und führt allmählich zum Organversagen. Die Glomeruli der Niere können, wie auch von Nervenzellen bekannt, nicht nachwachsen, sodass der Organschaden auch aus diesem Grund irreversibel ist [3]. Deshalb ist ein früher Therapiebeginn, unabhängig vom Therapeutikum entscheidend und wird auch von den S1 Leitlinien zur Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, (AWMF-Registernummer: 030/134) empfohlen: „Um klinische Manifestationen zu verhindern, sollte die</p>	<p>Die renale Morbidität wurde operationalisiert über eine Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mit dem erniedrigten eGFR <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> relativ zu Studienbeginn) und einem Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins <math>\geq 33</math> % (mit dem erhöhten Protein <math>\geq 300</math> mg relativ zu Studienbeginn)</p> <p>Eine Abnahme der eGFR <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ein Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins <math>\geq 33</math> % sind nicht per se patientenrelevant. Unter Berücksichtigung der hohen mittleren mGFR-Ausgangswerte (ca. 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und der mittleren 24-Stunden-Urinprotein-Ausgangswerte (ca. 260 mg/mmol bzw. ca. 417 mg/mmol) ist nicht davon auszugehen, dass diese Veränderungen für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbilden. Der Endpunkt renale Morbidität wird in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

## Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ERT nach gesicherter Diagnose eines M. Fabry und entsprechender Dokumentation des klinischen Schweregrades bzw. der Progredienz von Symptomen möglichst frühzeitig eingesetzt werden.“.</p> <p>Aus den oben genannten Punkten wird ersichtlich, dass die Verhinderung bzw. Verzögerung GFR-Verschlechterung ein bedeutender prognostischer damit patientenrelevanter Faktor in der Therapie des M. Fabry ist.</p> <p>Die Nicht-Berücksichtigung dieses Endpunktes in der Nutzenbewertung ist daher besonders in der Indikation M. Fabry nach Einschätzung von Sanofi nicht gerechtfertigt. Wir bitten daher den G-BA, dies bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Pisani A, Pieruzzi F, Cirami CL, Riccio E, Mignani R. Interpretation of GFR slope in untreated and treated adult fabry patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2023.
2. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Ferreira C, Sousa N, et al. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9).
3. Kriz W. Biologie des Podozyten. *Der Nephrologe*. 2006;1:144-52.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Migalastat**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Januar 2024

von 16.30 Uhr bis 17.03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amicus Therapeutics GmbH:**

Herr Dr. Peceny

Herr Dr. Hachmeister

Frau Rogovic

Frau Struck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Chiesi GmbH:**

Frau Dr. Weselmann

Frau Dr. Mandler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis:**

Herr Dr. Edigkauer (nicht zugeschaltet)

Herr Dr. Möcker

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Für diejenigen, die nicht schon den ganzen Tag dabei sind, an dieser Stelle ein frohes, glückliches und hoffentlich gesundes neues Jahr! Unser erster Arbeitstag geht langsam zu Ende. Wir sind jetzt bei einer Anhörung gemäß § 35a SGB V, einem Orphan nach Überschreiten der Grenze von 30 Millionen Euro. Damit ist es Gegenstand der regulären Nutzenbewertung. Wir sprechen über Migalastat. Indikation ist die Dauerbehandlung von Morbus Fabry. Gegenstand der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH Stellung genommen, als weitere pharmazeutische Unternehmer Chiesi GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Takeda Pharma Vertriebs GmbH & Co. KG sowie als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, damit das im Wortprotokoll festgehalten ist, das wir auch heute führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH sind Herr Dr. Peceny, Herr Dr. Hachmeister, Frau Rogovic und Frau Struck zugeschaltet, für Chiesi Frau Dr. Weselmann und Frau Dr. Mendler, für Sanofi Herr Dr. Möcker – Herr Dr. Edigkauer ist nicht zugeschaltet – sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Nun würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen, bevor wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Frau Rogovic, bitte.

**Frau Rogovic (Amicus):** Danke vielmals. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, guten Abend! Mein Name ist Ana Rogovic. Ich bin Geschäftsführerin bei Amicus Therapeutics hier in Deutschland. Amicus Therapeutics ist ein Biotech-Unternehmen, das sich zum Ziel gesetzt hat, Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Unser erstes Produkt, Galafold, ist seit 2006 zur Dauerbehandlung von Patienten ab 12 Jahren mit einer gesicherten Morbus-Fabry-Diagnose, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, zugelassen. Im Juni erhielten wir die Zulassung für Jugendliche von 12 bis 18 Jahren und durchliefen eine Nutzenbewertung. Heute sind wir hier, wie Professor Hecken schon sagte, da Migalastat zur Neubewertung nach Übersteigen der Grenze von 30 Millionen Euro aufgerufen wurde.

Wir möchten die Gelegenheit nutzen, heute zur Dossierbewertung von Migalastat durch das IQWiG Stellung zu nehmen, die am 15. November veröffentlicht wurde, und uns vor allem zu folgenden Themen äußern: den Studiendaten von Migalastat und den nachgereichten Endpunkten, der Versorgungsrelevanz von Migalastat für Patienten mit Morbus Fabry in Deutschland, den Vorteilen der einzigen oralen Therapie für Patienten mit Morbus Fabry, die wir nicht nur in der Lebensqualität, sondern auch in der geringeren Belastung durch infusionsbedingte Reaktionen sehen.

Bevor ich an Herrn Dr. Peceny übergebe, möchte ich kurz das Team vorstellen, mit dem wir heute anwesend sind. Das ist zum einen Herr Dr. Markus Peceny, Medical Director für Deutschland, Österreich und die Schweiz, Herr Dr. Matthias Hachmeister, Regional Medical Advisor. Wir haben auch Unterstützung von SmartStep durch Frau Karolin Struck. – Damit darf ich an Dr. Peceny übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Morbus Fabry ist eine seltene, angeborene und lebenslang fortschreitende

Speichererkrankung, die sowohl Männer als auch Frauen betrifft. Mutationen im GLA-Gen auf dem X-Chromosom führen zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms Alpha-Galaktosidase A, das für den Glycosphingolipidstoffwechsel benötigt wird. Die Verringerung der Galaktosidase-Aktivität führt zu einer Anhäufung von Glycosphingolipiden in den Zellen verschiedener Strukturen und Organe. Das beginnt schon in der Kindheit. Es führt zunächst zu Beschwerden wie brennenden Schmerzen an Händen und Füßen und gastrointestinalen Symptomen, aber langfristig zu Organschäden mit letztendlich lebenslimitierenden Folgen, darunter Nierenversagen, Kardiomyopathie und zerebrovaskuläre Ereignisse. Die Fabry-Krankheit geht unbehandelt mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einher. Eine Therapie ist dementsprechend essenziell, um nicht nur die subjektiven Symptome zu behandeln und dadurch die Lebensqualität zu verbessern, sondern präventiv die Organstrukturen und -funktionen zu erhalten.

Zur Therapie steht einerseits Enzymersatztherapie zur Verfügung, die als alle zwei Wochen verabreichte Infusion das fehlende Enzym ersetzt. Neben dem logistischen Aufwand kann eine Enzymersatztherapie mit einer erheblichen auch psychologischen Therapiebelastung und infusionsbedingten Nebenwirkungen einhergehen. Galafold steht seit 2016 als oral verabreichte Therapieoption zur Verfügung. Der Wirkstoff Migalastat, a small molecule, wird gezielt nur bei geeigneten Mutationen eingesetzt. Er hilft dem verbliebenen körpereigenen Enzym, besser zu funktionieren, indem es mutierte, instabile Formen durch Bindung daran stabilisiert. Dadurch kann das Enzym in den Zellen besser in das Lysosom weitergelangen, wo es seiner Arbeit nachgehen und das Krankheitssubstrat abbauen kann. Migalastat hat ein hohes Verteilungsvolumen, was bei der Betroffenheit vieler Organe relevant ist. Die Wirksamkeit ist insgesamt mindestens vergleichbar mit Enzymersatztherapie, mit unter anderem guter Wirksamkeit bezüglich Kardiomyopathie, Stabilisierung der Nierenfunktion und einer niedrigen Rate an klinischen Fabry-Ereignissen wie Herzrhythmusstörungen oder Schlaganfall. Die orale Einnahme von Migalastat ist einfach, unaufwendiger als Infusionen. Eine Stigmatisierung kann leichter vermieden werden. Es besteht keine zeitliche oder örtliche Abhängigkeit. Die in den Zulassungsstudien erhobene Wirksamkeit und Sicherheit haben sich seither in Langzeitauswertungen bis mittlerweile neun Jahre wie auch in der klinischen Praxis vollumfänglich bestätigt. Es traten seit der Erstzulassung keine neuen Sicherheitssignale auf.

Die vorgelegten Studienergebnisse aus einer Direktvergleichsstudie von Migalastat gegenüber Enzymersatztherapie zeigen eine ebenso gute Wirksamkeit und einen signifikanten Vorteil in der Lebensqualität bei Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen mit einem signifikanten und klinisch relevanten Unterschied hierbei.

Migalastat ist vor dem Hintergrund der angeborenen, langfristig schwer beeinträchtigenden Fabry-Erkrankung eine geeignete Therapieoption, nicht nur aktuelle Symptome zu behandeln, sondern auch langfristig zu einer Stabilisierung der Erkrankung beizutragen, Organschäden zu vermeiden, Schmerzen erträglicher zu gestalten, die Lebensqualität zu erhalten. Die orale Verabreichung von Migalastat stellt durch den Wegfall der zweiwöchentlichen Infusionstermine sowie der Infusionsreaktionen einen Vorteil dar, der sich als beträchtlicher Zusatznutzen darstellt. – Danke schön für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Rogovic und Herr Peceny. – Ich fange mit dem letzten Punkt an, den Sie adressiert haben. Sie haben erst mit der schriftlichen Stellungnahme eine Auswertung für einen Nebenwirkungsendpunkt, den Sie gerade auch erwähnt haben, nämlich die infusionsbedingten Reaktionen, nachgereicht, obgleich das auf der Hand liegt. Sie haben auf der einen Seite ein orales Therapieregime, auf der anderen Seite die Notwendigkeit regelmäßiger Infusionen mit allen Nachteilen, die damit verbunden sind. Daraus haben Sie am Ende einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil des heute zu besprechenden Wirkstoffs ermittelt. Mich würde interessieren, wie Sie bei der nachträglichen Auswertung dieses Endpunktes vorgegangen sind, der nicht Gegenstand des Dossiers war. Wie haben Sie das konkret operationalisiert, dass

am Ende diese Daten zustande gekommen sind? – Sie haben sich dazu gemeldet, Herr Dr. Peceny.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Danke für die Frage. – Die infusionsbedingten Reaktionen wurden im Rahmen der ATTRACT-Studie zunächst einmal nicht als AESI, Advers Event of Special Interest, als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, erfasst, da dies üblicherweise für Ereignisse vorgenommen wird, die unter der zu prüfenden neuen Medikation zu erwarten sind. Das ist bei Migalastat nicht der Fall, weil es keine Infusion ist. Bei einer spezifischen Auswertung der infusionsbedingten Reaktionen haben wir uns daher an eine Auswahl gehalten, bei der sowohl der Preferred Term als auch die Systemorganklasse dem eindeutig zuzuordnen sind. Das ist die Systemorganklasse „Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen“, hieraus die Preferred Terms, die sich konkret auf die verfahrensbedingten Komplikationen beziehen. Durch dieses Vorgehen werden Sachen, die sich lediglich auf den venösen Zugang beziehen, wie Schmerzen beim Legen des Zugangs, paralaufende Infusion oder Entzündung der Einstichstelle, nicht mitgezählt, denn diese befinden sich in den Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bzw. „Gefäßerkrankungen“. Insofern handelt es sich um eine konservative Betrachtung, die wir vorgelegt haben. Das Ergebnis ist eindeutig. Unter Enzymersatztherapie erlitt mehr als ein Viertel der Patienten infusionsbedingte Reaktionen gegenüber verabreichungsbedingt keinem unter Migalastat. Es liegt damit für Migalastat ein Hinweis auf geringeren Schaden bzw. auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, IQWiG, dazu.

**Frau Nink:** Dazu hätte ich eine Anmerkung und eine Nachfrage. Wir haben festgestellt, dass die Erhebung infusionsbedingter Reaktionen in der Studie so nicht geplant war. Das heißt, Sie haben post hoc eine Analyse vorgenommen, die aus unserer Sicht nicht geeignet ist. Das liegt an der Post-hoc-Operationalisierung einzelner PTs. Post hoc ist sowieso schon ein Problem. Wir wünschten uns, dass so etwas in einer Studie präspezifiziert gemacht wird. Aus unserer Sicht ist das jetzt eine selektive Herangehensweise, aus einer einzelnen SOC bestimmte Ereignisse anhand von Ereignissen, die aufgetreten sind, auszuwählen. Das führt für uns zu einer potenziellen Unvollständigkeit der Auswertung in zweierlei Hinsicht, ungeachtet der Prüfung, ob alle diese Ereignisse patientenrelevant sind. Denn ob jede Blutdruckänderung Patientenrelevanz hat, sei dahingestellt. Was fehlt, ist im Prinzip eine inhaltliche Annäherung: Welche Ereignisse wären unter einer Infusion zu erwarten? Beispielsweise könnte man sich vorstellen, dass bei Enzymersatztherapien Reaktionen wie Schüttelfrost oder Fieber auftreten. Wenn man eine vollständige Liste der Ereignisse hat, die man betrachten will, müsste man die komplett anschauen, nicht nur aus einer SOC. Man müsse sich die Frage stellen: „Wo taucht Schüttelfrost in den PTs auf?“, und entsprechend eine Zusammenstellung machen. Die inhaltliche Auseinandersetzung: „Was könnte man nehmen?“, ist post hoc sowieso schwierig. Aber man könnte das überlegen. Eine entsprechende Auswertung fehlt hier völlig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Peceny hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Peceny.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Danke. – Was wir gemacht haben, ist nicht, innerhalb der Systemorganklasse noch einmal auszuklamüsern, sondern wir haben innerhalb der Systemorganklasse komplett alles, was nicht Verletzung war, drinnen gelassen. Somit haben wir da keine weitere Selektion vorgenommen. Das haben wir speziell für verfahrensbedingte Komplikationen für diese Systemorganklasse gemacht. So gesehen ist das aus unserer Sicht eine angemessene Vorgehensweise, um verfahrensbedingte Komplikationen auszuwerten.

Wir haben uns noch andere Gedanken dazu gemacht, zum Beispiel SMQs angeschaut. Das sieht Standardised MedDRA Queries. Die hätte es für Dinge wie Hypersensitivität oder anaphylaktoide Reaktionen gegeben. Weil anaphylaktische Reaktionen eine spezifische Unterform von infusionsbedingten Reaktionen wären, wäre die Narrow Definition zu Narrow gewesen, da war gar kein Ereignis, während man die Broad Definition von so etwas hernimmt

und da Dinge wie Dyspnoe, Muskelschmerzen, Fieber oder Husten drin sind, die alles Mögliche sein können. Deswegen haben wir die bewusst nicht genommen und uns auf die eindeutigste Klassifikation, die wir machen konnten, auf die Systemorganklasse, konzentriert. Da ist von den Terms, die drin sind, mit Procedural alles eindeutig auf das Verfahren bezogen drin. Somit sollte da keine Verzerrung sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, möchten Sie sofort darauf replizieren? – Ja, bitte.

**Frau Nink:** Ich glaube, das ist ein grundlegendes Missverständnis. Wir interessieren uns nicht nur für das prozedurale Erbrechen. Wenn die Patientinnen und Patienten erbrechen, wollen wir das Erbrechen vollständig sehen, und zwar in beiden Armen. Möglicherweise erbrechen die Patientinnen und Patienten auch im Migalastat-Arm. Das können Sie nur nicht direkt an die Prozedur knüpfen. Deswegen meine ich: Wenn, dann muss man es vollständig machen, um dieses Erbrechen in beiden Armen zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Peceny, zur erneuten Replik.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Wenn man jedes andere Erbrechen mitgezählt hätte, wäre wiederum der Bezug für infusionsbedingte Reaktionen nicht gegeben gewesen. Daher finden wir weiterhin das, was wir gemacht haben, konkret auf das Wahrnehmen von Infusionen hin bezogen, möglicherweise eingeschränkt betrachtend, aber, wie wir finden, konservativ einschränkend, da nur die Ergebnisse mit der Infusion zusammenhängend betrachtet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Peceny. – Herr Telschow von der KBV.

**Herr Dr. Telschow:** Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu den infusionsbedingten Reaktionen. Unabhängig von der Patientenrelevanz, haben Sie Angaben zum Schweregrad dieser Ereignisse, die Sie erhoben bzw. die Sie nachgereicht haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Peceny.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Meines Wissens teils mild, teils moderat eingestuft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber Sie haben es klassifiziert, eingestuft.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Es ist irgendwo drin, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Telschow, eine Nachfrage?

**Herr Dr. Telschow:** Es sind also keine schwerwiegenden oder schweren Ereignisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein.

(Herr Dr. Telschow: Okay, danke!)

Frau Nink, Sie wollten noch einen zweiten Komplex ansprechen.

**Frau Nink:** Wo wir schon bei den nachgereichten Analysen sind, hätte ich eine Nachfrage zu den Auswertungen, die es zu den patientenberichteten Endpunkten gab, konkret zum BPI SF wie auch zum SF-36. Ich muss vielleicht eine kurze Vorbemerkung machen. Wir haben eine relativ kleine Studie. Im Vergleichsarm mit der Enzyersatztherapie haben wir nur 21 Patientinnen und Patienten. Da fehlen drei Patientinnen und Patienten, die sehr früh aus der Studie ausgestiegen sind. Jede Patientin oder jeder Patient, die in der Auswertung verlorengelht, macht in dieser kleinen Studie knapp 5 Prozent der Daten aus. Das muss man sich vor Augen führen. Drei Leute fehlen uns bereits, das heißt, wir haben regelhaft nur 18 von den 21 Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Das haben wir auch beschrieben. Die Nachfrage jetzt konkret zu den Responderanalysen, die Sie vorgelegt haben, ist, dass wir Diskrepanzen zwischen den Patientinnen und Patienten haben, die in die Responderanalysen eingegangen sind, und der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die wir in den stetigen Analysen gesehen haben. Wir haben beispielsweise beim SF-36 in den stetigen Analysen in dem einen Arm 31 Patientinnen und Patienten und im anderen 16. Bei den

Responderanalysen sind es aber nicht 31, sondern 34, und nicht 16, sondern 18. Beim BPI SF gibt es ebenfalls Unterschiede. Wie kommt das zustande? Wir konnten uns nicht erklären, warum unterschiedliche Anzahlen an Patientinnen und Patienten in die verschiedenen Analysen eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Herr Dr. Hachmeister hat sich dazu gemeldet.

**Herr Dr. Hachmeister (Amicus):** Ich würde gerne auf den ersten Teil der Frage eingehen, warum Patienten, die keine Studienmedikation eingenommen haben, im weiteren Verlauf aus der Studie ausgeschlossen wurden. Sie haben schon gesagt, bezogen auf die 60 randomisierten Patienten entspricht das 5 Prozent. Wir liegen damit deutlich unter den von den IQWiG-Methoden genannten 30 Prozent. Wir finden es daher vertretbar, diese Patienten nicht weiter zu betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hachmeister. – Wer macht den zweiten Teil? – Oder haben wir alles?

**Frau Nink:** Nein. Es ging um die Unterschiede der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Responderanalysen einerseits und die stetigen Analysen andererseits eingegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Struck, bitte.

**Frau Struck (Amicus):** Danke schön. – Wir haben nur die beobachteten Patienten angeschaut und sehen tatsächlich keinerlei Unterschiede in der Effektgröße. Es ist lediglich ein kleiner Powerverlust, wenn wir nur die „Observed“ anschauen im Gegensatz zu einer Non-Responder-Imputation oder LOCF oder was auch immer. Im Endeffekt bleiben wir, egal was wir tun, zumindest in der ersten Nachkommastelle bei dem gleichen Effekt. In der zweiten Nachkommastelle haben wir Abweichungen von ungefähr 0,02. Ansonsten ändert sich das Konfidenzintervall ein kleines bisschen. Durch den Powerverlust wird das Konfidenzintervall etwas größer. Im Endeffekt hat die Art und Weise der Imputation keinerlei Einfluss auf das Ergebnis.

**Frau Nink:** Verstehe ich richtig, dass Sie da, wo mehr Patientinnen und Patienten eingegangen sind, Werte ersetzt haben?

**Frau Struck (Amicus):** Genau.

**Frau Nink:** Wie haben Sie die ersetzt?

**Frau Struck (Amicus):** Ich hatte gehofft, das haben wir in den Tabellen drinstehen. Wenn wir das nicht mit drinstehen haben, könnten wir das pro Tabelle noch aufführen und nachreichen. Ansonsten wäre zumindest für den Teil der Tabellen, an denen ich gearbeitet habe, eine Non-Responder-Imputation durchgeführt.

**Frau Nink:** Wir haben es einfach nicht verstanden. Wir haben keine Beschreibung gefunden, dass Werte ersetzt wurden. – Ich würde noch gerne auf das, was Herr Hachmeister gesagt hat, antworten wollen, wenn das okay ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar, wir haben Zeit.

**Frau Nink:** Sie haben auf unser Methodenpapier mit den 30 Prozent referenziert. Hier geht es um zwei unterschiedliche Dinge. Unser Methodenpapier beschreibt, dass, wenn mehr als 30 Prozent der Daten fehlen, wir die Daten nicht verwerten können. Es gibt den anderen Aspekt, dass, wenn mehr als 15 Prozent Unterschied zwischen den Studienarmen an Patienten, die fehlen, besteht, das auch ein Problem ist. Das ist bezogen auf den Studienarm. Das wollte ich klarstellen. Es ist schon so, dass wir mehr als 70 Prozent der Patientinnen und Patienten in der Analyse haben. Aber dadurch, dass in dem einen Arm die drei Patientinnen und Patienten frühzeitig wegbrechen, haben wir einen großen Unterschied zwischen der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingehen. Es fehlen uns einfach mehr

im Vergleichsarm. Das wollte ich zur Erläuterung ergänzen. Das war die falsche Stelle in unserem Methodenpapier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Gibt es noch Anmerkungen? – Frau Kunz, GKV-Spitzenverband, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wurden in der Studie Antikörper erhoben? Gab es die Möglichkeit eines Therapiewechsels beim Bestehen von Antikörpern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das vom pU beantworten? – Herr Hachmeister.

**Herr Dr. Hachmeister (Amicus):** Im Prüfplan war nicht explizit vorgesehen, wie der Prüfarzt zu verfahren hat, wenn es zu einem Wirkverlust unter Enzyersatztherapie gekommen ist. Es war im Allgemeinen festgehalten, dass der Prüfarzt die Medikation stoppen konnte, wenn er der Meinung war, dass das nicht mehr im besten Interesse des Patienten sei. Der Abbruch war entsprechend zu dokumentieren. Wir haben uns das dahin gehend angeschaut. Es gab keine dokumentierten Therapieabbrüche aufgrund eines Wirkverlusts im ERT-Arm. Wir hatten tatsächlich zwei Wechsel von der Enzyersatztherapie. Das betraf zwei Replagal-Patienten, die auf Fabrazyme geswitcht sind. Hier war allerdings der Grund, dass infusionsbedingte Reaktionen genannt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz, reicht Ihnen das, oder haben Sie dazu eine Nachfrage?

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank erst einmal. – Wenn ich Sie richtig verstanden habe, war im Rahmen der Studie theoretisch ein Wechsel möglich. Es war nicht ausgeschlossen, dass die Patienten nicht auf ihrer Therapie blieben; die Patienten mussten nicht auf ihrer Therapie bleiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hachmeister.

**Herr Dr. Hachmeister (Amicus):** Das Studiendesign bei der ATTRACT-Studie war schon so, dass sie 12 Monate vorthapiert in die Studie hineingelaufen sind und ein Teil auf Migalastat umgestellt wurde und ein Teil mit der ERT weiterbehandelt wurde. Das heißt, ein Wechsel an sich war nicht vorgesehen. Nichtsdestotrotz ist es zweimal vorgekommen, im Rahmen einer Protokollabweichung. Wie gesagt, über die Passage, die ich gerade inhaltlich kurz zusammengefasst hatte, über das Studienprotokoll an sich war per se möglich, das so zu tun. Es gab dahin gehend kein konkretes Schema, wie der Prüfarzt vorzugehen hat, wenn es zu einem Wirkverlust unter ERT gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank, das beantwortet meine Frage ausreichend. Ich hätte noch eine Frage zu den infusionsbedingten Reaktionen. Darf ich die gleich stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Mich würde interessieren, ob bei den Patienten, die ERT erhalten haben, die Möglichkeit einer Prämedikation zur Vermeidung oder Verringerung der infusionsbedingten Reaktionen bestand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Peceny.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Ja, diese Möglichkeit bestand grundsätzlich. Auch im richtigen Leben hat ein guter Anteil der Enzyersatztherapiepatienten eine Prämedikation. Jeder, der schon einmal eine Infusionsreaktion hatte, behält die üblicherweise bei. Patienten, die schon eine hatten, haben sie im Rahmen der Studie beibehalten oder konnten eine dazubekommen. Das wurde im Rahmen der Concomitant Medication dokumentiert. Aber das war keine Protokollverletzung oder Abweichung oder so etwas, sondern es war im Rahmen der normalen Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz.

(Frau Dr. Kunz: Vielen Dank!)

Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Struck.

**Frau Struck (Amicus):** Ich habe in der Zwischenzeit kurz nachgeschaut. In den nachgereichten Analysen wurde überall eine Non-Responder-Imputation verwendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Damit ist diese Frage abschließend geklärt. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Das betrifft alle Patienten, die sich aus der Differenz zwischen Patientenzahlen in den stetigen Analysen und in den Responderanalysen ergeben. Die sind ersetzt worden.

**Frau Struck (Amicus):** Ganz genau.

(Frau Nink: Danke!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Weitere Erhellungsprozesse, Fragen? – Nicht mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern es gewünscht ist, zusammenzufassen. – Herr Peceny, bitte.

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Anwesende! Danke für die Gelegenheit, die Daten von Migalastat hier zu erörtern. Wir hoffen, in der Diskussion und in der Stellungnahme unter anderem Unklarheiten hinsichtlich der Erfassung und Auswertung der Fragebögen zu Schmerz und Lebensqualität beseitigt sowie den Vorteil durch die Vermeidung der infusionsbedingten Reaktionen erläutert zu haben, und sind zuversichtlich, dass die erhobenen Werte in der Bewertung entsprechend Berücksichtigung finden. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der resultierenden Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen steht mit Migalastat eine zielgerichtete orale Therapie für die Behandlung von Morbus Fabry zur Verfügung. Wir sind der Ansicht, dass Migalastat als wirksame und hinsichtlich der Verträglichkeit mit einem beträchtlichen Zusatznutzen verbundene Therapie eine wertvolle Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten bei Morbus Fabry für die Patienten darstellt. – Vielen Dank und auch meinerseits und im Namen von Amicus Ihnen allen ein gutes neues Jahr!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, die uns Fragen beantwortet haben, und an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das selbstverständlich diskutieren. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Resttag. Mittlerweile ist es dunkel. Dann können wir nichts anderes tun außer zu arbeiten. Viel Spaß noch und bis zum nächsten Mal!

Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 17:03 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-221-z - Migalastat**

Stand: August 2023

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Migalastat [Morbus Fabry]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*nicht angezeigt*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V:  
- Migalastat (Beschluss vom 1. Dezember 2016)  
- Migalastat (Beschluss vom 17. Februar 2022)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Migalastat	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.</p> <p><i>[FI Galafold 04/2023]</i></p>
Agalsidase alfa A16AB03 Replagal	<p>Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (<math>\alpha</math>-Galactosidase A Mangel) angezeigt.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Replagal bei Kindern im Alter von 0 – 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. In klinischen Studien mit Kindern (7 – 18 Jahren), die Replagal 0,2 mg/kg alle zwei Wochen erhalten hatten, sind keine unerwarteten Sicherheitsprobleme aufgetreten (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><i>[FI Replagal 08/2022]</i></p>
Agalsidase beta A16AB04 Fabrazyme	<p>Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (<math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.</p> <p><i>[FI Fabrazyme 05/2023]</i></p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-221-z Migalastat**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 9. September 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen.....	16

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ERT	Enzyme Replacement Therapy
FD	Fabry Disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$  Galaktosidase-A-Mangel)

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Morbus Fabry* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.08.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 77 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt eine Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### **3.2 Systematische Reviews**

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Calderón Sandubete EJ et al., 2019 [1].**

Spanish multidisciplinary clinical practice guidelines for Anderson-Fabry Disease in adults. I. method and recommendations

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

These clinical practice guidelines are directed to all those health professionals, specifically physicians and nursing staff, who are involved in caring for patients with FD. The target population for these guidelines are adult patients with FD regardless of the medical specialty that cares for them and the care level in which they are treated.

#### **Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Beteiligung von Betroffenen unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche dargelegt; systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz kann nicht nachvollzogen werden (der methodische Appendix der Leitlinie liegt nur in spanischer Sprache vor);
- Formale Konsensusprozesse beschrieben; externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit: nicht erfüllt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: teilweise erfüllt.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cochrane Library; Ende des Suchzeitraums unklar

#### LoE / GoR

- GRADE methodology

#### Sonstige methodische Hinweise

- Da der methodische Appendix der Leitlinie nur in spanischer Sprache verfügbar ist, können nicht alle methodischen Kriterien der Leitlinie abschließend beurteilt werden.

## Empfehlungen

### Chapter 6: Specific treatment for Fabry disease

Q.6.1.1 For patients diagnosed with FD with organ impairment in the initial/intermediate/advanced stages, does enzyme replacement therapy (ERT) improve the outcome of the organ impairment, survival or quality of life?

- When faced with the first symptoms of FD or signs of visceral impairment (albuminuria), the recommendation is to administer ERT at standard dosages (STRONG).
- For patients with FD with renal impairment (proteinuria >1 g, glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), the recommendation is to start ERT (STRONG).
- For patients with FD-related gastrointestinal symptoms that affect basic activities of daily life, the suggestion is to use ERT (WEAK).
- For patients with FD, the suggestion is to use ERT to decrease cerebrovascular complications and pain (WEAK).
- For patients with FD, the suggestion is to maintain long-term ERT to help reduce neuropathic pain (WEAK).
- For patients with FD, the suggestion is to maintain ERT even if the neuropathic pain does not decrease within the first 6 months of therapy (WEAK).
- The suggestion is that ERT does not prevent the onset of pain in patients with FD who do not have pain but can make the pain milder if it appears (WEAK).
- The suggestion is that ERT at a dosage of 1 mg/kg every 2 weeks can improve baroreceptor function and orthostatic control in patients with FD (WEAK).
- For patients with FD with mild to moderate sensorineural hearing loss, the suggestion is that ERT can improve or stabilize these hearing disorders (WEAK).
- The recommendation is to start ERT in the earliest phases of cardiac impairment, because it has been observed that the treatment appears to be more effective in these initial phases in preventing the progression of heart disease (STRONG).
- For patients with FD with advanced cardiac impairment (pronounced myocardial fibrosis), the suggestion is to individually consider the start of ERT (WEAK).

Q.6.1.2 For patients with confirmed FD in similar clinical situations, does therapy with agalsidase  $\alpha$  have the same clinical effectiveness as therapy with agalsidase  $\beta$  (at the recommended dosages for each drug) for stopping the disease progression and organ impairment or improving the quality of life and vital prognosis?

- The suggestion is that there is insufficient information to determine whether there are differences in efficacy between therapy with agalsidase  $\alpha$  and therapy with agalsidase  $\beta$  (WEAK).

Q.6.1.3 What dosage and administration regimen for ERT shows the greatest effectiveness against progression of each organ impairment?

- For patients with FD treated with agalsidase  $\beta$ , the recommendation is to use a dosage of 1 mg/kg every 2 weeks. The suggestion is that lower dosages of agalsidase every 2 weeks might be insufficient to reduce left ventricular hypertrophy and prevent disease progression (STRONG).
- When using agalsidase alpha to control neuropathic pain in FD, the suggestion is to administer the typically recommended dosage of 0.2 mg/kg every 2 weeks, because there is no difference in the results using other dosages (WEAK).

Q.6.1.4 For what level of enzyme deficiency has ERT shown a clinical benefit?

- For patients with confirmed FD, a level of residual enzymatic activity at which ERT is beneficial has not been determined; the recommendation is therefore to no use baseline  $\alpha$ -gal A activity levels when deciding on the treatment (STRONG).

Q.6.1.5 For pregnant women, does ERT have a clearly favor-able damage/benefit ratio for the mother and/or fetus?

- The suggestion is to maintain ERT for pregnant women for whom discontinuing the therapy entails a risk of severe complications (WEAK).

Q.6.2 When is the most ideal time to start ERT in terms of the clinical benefit for organ impairment/ survival/quality of life, according to the phenotype?

- When faced with the first FD symptoms or signs of visceral impairment (pathological albuminuria), the recommendation is to administer ERT at standard dosages, taking into account each patient's individual circumstances (STRONG).

Q.6.3 For patients with FD undergoing ERT, what is the course of action when faced with the development of antiagalsidase antibodies?

- When faced with the development of antiagalsidase  $\beta$  IgG antibodies, the recommendation is to maintain the dosage of 1 mg/kg every 2 weeks because it is a better option than changing from one agalsidase to another or reducing its dosage (STRONG).
- When faced with significant allergic reactions related to the infusions of recombinant enzymes, the suggestion is that desensitization regimens based on dosage reduction and reducing infusion rates, along with premedication with various combinations of drugs (corticosteroids, antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs or montelukast), can be safe and allow the therapy to be maintained (WEAK).
- The recommendation is that desensitization treatments should always be performed under strict monitoring and medical supervision (STRONG).
- When faced with mild to moderate reactions during there combinant enzyme infusion sessions, the suggestion is that the session can be maintained, decreasing

the infusion rate and administering treatment with antihistamines or low-dose corticosteroids, if necessary (WEAK).

- The suggestion is that changing an agalsidase for another can be an option in the presence of treatment-related allergic reactions (WEAK).

Q.6.4 What is the value of measuring Gb3/lyso-Gb3 levels for monitoring treatment effectiveness?

- The suggestion is to not base the follow-up of the response toERT exclusively on Gb3 or lyso-Gb3 measurements (WEAK).

Q.6.5 At what point of advanced organ impairment does the patient not benefit from ERT? Are there treatment failure criteria?

- The recommendation is to discontinue or not start ERT in the following cases: Administration difficulties (therapeutic noncompliance or others). Persistent reactions, after an anaphylactic reaction or a severe reaction to the infusion that does not respond to prophylaxis. In the final stages of FD (cardiac with no transplantation option), neurological and when faced with comorbidities with a short life expectancy (STRONG).

Q.6.6 Has therapy with chaperones or other specific drugs for FD been shown to be effective in combination with or as an alternative to ERT?

- The suggestion for patients with confirmed FD and pathogenic genetic variants amenable to treatment with the chaperone migalastat is to assess this alternative at a dosage of 150 mg every 48 h against ERT, providing information on the effects of the 2 treatments and their correct follow-up. The suggestion is that Migalastat can be an alternative for patients with amenable genetic variants who do not want to undergo ERT or for whom ERT has been shown ineffective (WEAK).
- The recommendation is to not use the chaperone migalastat in combined therapy with ERT due to the lack of studies that have evaluated this combination (STRONG).

*Chapter 7: Specific adjuvant therapy of the organ disorders of Fabry disease*

Q.7 Which adjuvant therapy has a beneficial effect on improving symptoms and quality of life or preventing the specific organ complications of patients with FD?

- The suggestion is that local treatment with laser can be useful for angiokeratomas in FD (WEAK).
- The recommendation is to not use alternative medicine therapies as treatment for FD (STRONG).
- The recommendation is to treat the various cardiac manifestations of FD following the current good practice standards (STRONG).
- The recommendation is to use oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation and hypertrophic heart disease (STRONG).
- The suggestion is to use an implantable cardioverter defibrillator as primary prevention for sudden death in FD with myocardial fibrosis documented by MRI and ventricular arrhythmias (WEAK).
- The recommendation is to use angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonist II along with ERT for patients with proteinuria who do not have advanced impairment of the glomerular filtration rate, following the current good practice standards (STRONG).
- For patients with FD (men and women), the recommendation is to control cardiovascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and tobacco use) and to use anticoagulation in case of atrial fibrillation to decrease cerebrovascular complications following the same regimens used in the general population (STRONG).
- For patients with FD who have had a stroke, the recommendation is to use secondary prevention measures: smoking cessation, physical activity, antiplatelet therapy or anticoagulant therapy, statin treatment and blood pressure and blood glucose control, as with patients without FD (STRONG).
- For treating chronic pain in patients with FD, the suggestion is to use the following first-line drugs: carbamazepine, gabapentin, phenytoin, pregabalin, tricyclic antidepressants or serotonin reuptake inhibitors (duloxetine or venlafaxine), adjusting the dosage according to tolerance and pain control (WEAK).
- To treat pain crises in patients with FD, the suggestion is to use tramadol, morphine, oxycodone, ibuprofen, diclofenac or intravenous lidocaine (WEAK).
- To treat chronic neuropathic pain in patients with FD, the suggestion is to not initially use morphine or its derivatives to avoid their adverse effects and risk of dependence (WEAK).

### Chapter 8: Specific treatment in conditions of multimorbidity

#### Q.8.1 Is the effect of ERT or that of chaperone therapy affected by the concomitant use of analgesics, antiepileptics, antiplatelets, hypotensive drugs or other drugs?

- For patients with FD who are undergoing ERT or chaperone therapy, the suggestion is to follow the general regimens for treating chronic kidney, heart and cerebrovascular disease, as well as for the use of analgesics, according to the standards of the clinical guidelines for controlling such complications (WEAK).

Q.8.2 Are the effects or dosages of ERT and chaperone therapy changed by gastrointestinal or renal impairment?

- The recommendation is to not change the ERT or chaperone therapy due to the degree of target organ impairment. The data sheet for Migalastat rules out its use if the glomerular filtration rate is <30 mL/min (STRONG).
- For patients with advanced chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy who were undergoing ERT, the recommendation is to perform the ERT during the dialysis sessions (STRONG).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2022)  
am 09.08.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees
2	(fabry* NEXT (disease OR syndrom*)):ti,ab,kw
3	(angiokeratoma NEAR/3 diffus*):ti,ab,kw
4	((alpha-galactosidas* OR GLA) NEAR/1 deficien*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 09.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Fabry Disease[mh]
2	Fabry Disease, Cardiac Variant[nm]
3	fabry*[tiab] AND (disease[tiab] OR syndrom*[tiab])
4	angiokeratoma[tiab] AND diffus*[tiab]
5	(alpha-galactosidas*[tiab] OR GLA[tiab]) AND deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR

#	Suchfrage
	publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 09.08.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Fabry Disease[mh]
2	Fabry Disease, Cardiac Variant[nm]
3	fabry*[tiab] AND (disease[tiab] OR syndrom*[tiab])
4	angiokeratoma[tiab] AND diffus*[tiab]
5	(alpha-galactosidas*[tiab] OR GLA[tiab]) AND deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
8	(#7) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.09.2022**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Calderón Sandubete EJ, Briones Pérez de la Blanca E, Alonso-Ortiz Del Río C, Santamaría Olmo R, López Mendoza M, Barcos Martínez M, et al.** Spanish multidisciplinary clinical practice guidelines for anderson-fabry disease in adults: I. method and recommendations. Rev Clin Esp (Barc) 2019;219(4):200-207.

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>