

# Tragende Gründe

zum 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  
(Neues Anwendungsgebiet: Morbus Fabry, 12 bis < 16 Jahre)

Vom 17. Februar 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>11</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. August 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Migalastat mit dem neuen Anwendungsgebiet (Dauerbehandlung Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen) eingereicht.

Migalastat zur Dauerbehandlung von Morbus Fabry ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-25) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Februar 2022):**

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

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Migalastat wie folgt bewertet:

Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Die Studie AT1001-020 ist eine abgeschlossene, einarmige, offene Phase-IIIb-Studie, in der 22 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq$  45 kg mit Morbus-Fabry-Diagnose und amenable (= Migalastat-sensitiv) GLA-Mutation mit Migalastat behandelt wurden. Die Studie besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Stufen mit einer Studiendauer von insgesamt 12 Monaten. Die Studie gliedert sich in folgende Phasen: Screening von Tag -30 bis -14, Stufe 1 von Monat 0 bis 1 (Untersuchung der Sicherheit und Pharmakokinetik), Stufe 2 von Monat 1 bis 12 (Untersuchung der Pharmakodynamik, Sicherheit und Wirksamkeit) und einer Sicherheitsnachbeobachtung von 30 Tagen.

Patientinnen und Patienten, die die Studie AT1001-020 abgeschlossen haben, können anschließend an einer Langzeit-Extensionsstudie teilnehmen (AT1001-036). Die Extensionsstudie ist noch laufend.

Die Studie AT1001-020 wurde im Zeitraum August 2018 bis Februar 2021 in einem Studienzentrum in Großbritannien und in 7 Studienzentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wird nur die relevante Studienpopulation der Personen betrachtet, die bei Studieneinschluss ein Alter von 12 bis < 16 Jahre aufwiesen (mITT-Population: N = 15).

## Mortalität

In der Studie AT1001-020 sind keine Todesfälle aufgetreten. Es lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

## Morbidität

### *Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal (FABPRO-GI) and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version)*

Der FABPRO-GI wurde speziell zur Erfassung gastrointestinaler Anzeichen und Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry entwickelt. Laut dem Studienprotokoll beinhaltet die Kurzversion des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) 4 Fragen zu gastrointestinalen Anzeichen und Symptomen sowie 2 Fragen zu Schmerzen, die sich jeweils auf die letzten 24 Stunden beziehen. Die Patientinnen und Patienten erfassen hierbei die Häufigkeit und die Konsistenz ihrer Stuhlgänge anhand der Bristol Stool Scale. Die Patientinnen und Patienten erfassen zudem die Schwere ihrer schlimmsten Diarrhö, ihrer Verstopfung, ihrer Bauchschmerzen und ihrer Gesamtschmerzen auf einer Skala von 0 (kein/e) bis 10 (schlimmste/r). Es wurden keine Validierungsstudien für den Fragebogen vorgelegt.

Der FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachgewiesener Validität nicht berücksichtigt.

### *Patient Global Impression of Change (PGI-C)*

Mithilfe des PGI-C bewerteten die Patientinnen und Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter“) die wahrgenommene Veränderung ihrer Symptomatik in den letzten 7 Tagen im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn. Der PGI-C bestand in der Studie AT1001-020 aus 4 Fragen, die sich auf die Symptome „Diarrhö“, „Bauchschmerzen“, „Gesamtschmerzen“ und „Aktivitäten des alltäglichen Lebens“ (z. B.: essen, schlafen, zur Schule gehen, spielen) bezogen.

Es fand eine Einteilung in Personen mit „Verbesserung“, „Verschlechterung“ oder „Keine Veränderung“, statt. Für eine „Verbesserung“ wurden die Kategorien „sehr viel besser“, „besser“ und „ein bisschen besser“ und für eine „Verschlechterung“ die Kategorien „sehr viel schlechter“, „schlechter“ und „ein bisschen schlechter“ zusammengefasst. „Keine Veränderung“ wurde separat kategorisiert.

Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch berichteten 6 Personen (50,0 %) eine Verbesserung im PGI-C für „Diarrhö“, „Gesamtschmerzen“ und „Aktivitäten des alltäglichen Lebens“ bzw. 5 Personen (41,7 %) im PGI-C für „Bauchschmerzen“ im Vergleich zu Studienbeginn. Eine Verschlechterung wurde von jeweils 1 Person (8,3 %) im PGI-C für „Bauchschmerzen“, „Gesamtschmerzen“ und „Aktivitäten des alltäglichen Lebens“ zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch berichtet.

### *Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ)*

Der FPHPQ erfasst Morbus-Fabry-spezifische Symptome bei Kindern mit Morbus Fabry und besteht aus 27 Items (23 symptombezogene und 4 Outcome-bezogene Items). Zu den symptombezogenen Items zählen Fragen zu Schmerzen, einem brennenden Gefühl, Müdigkeit, Diarrhö und Blähungen. Diese werden in 3 Subskalen zusammengefasst („Schmerzen in

Verbindung mit Hitze oder Anstrengung“, „Schmerzen in Verbindung mit Kälte“ und „Bauchschmerzen und Fatigue“). Zu den Outcome-bezogenen Items zählen Items, mit denen erfasst wird, ob Kinder gerne Sport treiben, am Sport teilnehmen, beim Sport müde werden und im Vergleich zu Freundinnen und Freunden müder werden. In der Studie AT1001-020 wurden 2 altersspezifische selbstberichtete Versionen (8–12 oder 13–18 Jahre) eingesetzt. Es werden nur die Ergebnisse zu den drei Subskalen des FPHPQ herangezogen. Die Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung des FPHPQ konnten mit der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geklärt werden.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der a-priori geplanten kontinuierlichen Auswertung herangezogen. Diese werden gegenüber den Responderanalysen als aussagekräftiger angesehen, da die gemessenen Werte über den Studienverlauf fluktuieren und zudem nur für wenige Personen während des Studienzeitraums eine Response festgestellt wurde. Die Rücklaufquote lag bezogen auf die gesamte relevante Population (N = 15) zu Monat 9 und zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch bei < 70 %, daher werden im Beschluss die Daten zu Monat 6 dargestellt.

Zusammenfassend zeigt sich nur in der Subskala Bauchschmerzen und Fatigue in beiden altersspezifischen Versionen des FPHPQ eine leichte Verbesserung der Werte zu Monat 6 im Vergleich zu Baseline.

### Lebensqualität

#### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Er ist aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit) zusammengesetzt. In der Studie AT1001-020 füllten beide Elternteile oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person sowie die Patientin / der Patient die altersentsprechende Version (Version 8–12 oder Version 13–18 Jahre) des PedsQL unabhängig voneinander aus.

Die Rücklaufquote lag bezogen auf die gesamte relevante Population (N = 15) zu Monat 9 und zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch bei < 70 %, daher werden im Beschluss die Daten zu Monat 6 dargestellt. Im PedsQL-Gesamtscore sowie den beiden Summenskalen zeigt sich zusammenfassend eine leichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Monat 6 im Vergleich zum Baseline-Wert.

### Zusammenfassende Beurteilung der Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt, da es sich um eine Multisystemerkrankung handelt, bei der verschiedene Organe im Vordergrund stehen können. In der vorliegenden Studie AT1001-020 wurden unter anderem krankheitsspezifische Symptome und die patientenberichtete Veränderung der Symptomatik, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry erfasst. Die Erhebung entsprechend geeigneter Endpunkte hat einen hohen Stellenwert in der Nutzenbewertung

und wird vom G-BA ausdrücklich befürwortet. In der vorliegenden Bewertung lässt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe allerdings keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zu den vorliegenden Endpunkten vornehmen. Daher lassen sich auf Basis dieser Endpunkte auch keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

### Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wurden in der Studie AT1001-020 bei 1 von 14 Personen festgestellt, schwere unerwünschte Ereignisse (UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) traten unter Behandlung mit Migalastat bei 2 von 14 Personen auf. In der Studie AT1001-020 brach keine Person aufgrund von UE die Therapie mit Migalastat ab.

UE jeglichen Schweregrads, die bei  $\geq 10$  % der Personen in der Studie aufgetreten sind, traten am häufigsten (ca. 64 % der Patientinnen und Patienten) in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. UE in der Systemorganklasse „Infektionen der oberen Atemwege“ wurden von 35,7 % und „Erkrankungen des Nervensystems“ von 28,6 % der Studienteilnehmenden berichtet. Bei etwas mehr als einem Fünftel ( $n = 3$ ) der Patientinnen und Patienten traten UE in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ auf. UE von besonderem Interesse wurden nicht definiert.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

### Gesamtbewertung / Fazit

Der Nutzenbewertung von Migalastat zur Behandlung von Jugendlichen in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, wurde die einarmige, unkontrollierte Studie AT1001-020 zugrunde gelegt. Aus der Studie AT1001-020 liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie AT1001-020 sind keine Todesfälle aufgetreten. Es lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

In der Studie wurden zudem Endpunkte zu krankheitsspezifischen Symptomen und zur patientenberichteten Veränderung der Symptomatik erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument erhoben. In der vorliegenden Bewertung lässt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe jedoch keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse vornehmen. Für die Kategorie Morbidität und Lebensqualität lassen sich daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist anhand der vorgelegten Ergebnisse keine vergleichende Bewertung möglich. Es lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat zur Behandlung von Jugendlichen in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -

Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, aufgrund der limitierten Datengrundlage auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Die Nutzenbewertung basiert auf der einarmigen, unkontrollierten Studie AT1001-020, die ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Es wurden keine vergleichenden Studien vorgelegt. In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Migalastat (Galafold). Galafold wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „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“.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, unkontrollierte Studie AT1001-020 mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund des Studiendesigns weisen die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

In der Studie AT1001-020 sind keine Todesfälle aufgetreten. Es lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

In der Studie wurden zudem Endpunkte zu krankheitsspezifischen Symptomen und zur patientenberichteten Veränderung der Symptomatik erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument erhoben. In der vorliegenden Bewertung lässt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe jedoch keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse vornehmen. Für die Kategorie Morbidität und Lebensqualität lassen sich daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist anhand der vorgelegten Ergebnisse keine vergleichende Bewertung möglich. Es lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.



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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Der erheblichen Schwankungsbreite bei den zugrunde gelegten Prävalenzangaben wird durch die Angabe einer Spanne Rechnung getragen. Eine weitere Unsicherheit besteht jedoch aufgrund der Berechnung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender Mutation des GLA-Gens auf Basis einer Expertenaussage ohne Angaben zur Altersverteilung.

## 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: 8. Dezember 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Migalastat soll nur 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 2022).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat hydrochlorid	kontinuierlich, alle 2 Tage	182,5	1	182,5

### Verbrauch:

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.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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 hydrochlorid	123 mg	123 mg	1 x 123 mg	182,5	182,5 x 123 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Migalastat hydrochlorid 123 mg	14 HKP	18 768,85 €	1,77 €	0,00 €	18 767,08 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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**

Am 19. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Migalastat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 24. Januar 2022 vorgelegt.

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 8. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2022 1. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken