



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Migalastat (D-727)

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang	23
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
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 der Amicus Therapeutics GmbH	39
5.2	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	72
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Das, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen.....	77
5.4	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.	83
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	87
D.	Anlagen.....	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	91

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.

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 (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen) eingereicht.

Migalastat (D-727) 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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Migalastat (D-727) nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Migalastat (D-727) (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 (α -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 (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

2.1.3 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Migalastat (D-727) wie folgt bewertet:

Jugendliche in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -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.

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

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 ≥ 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 ≥ 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 (α -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 (α -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.

2.1.4 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 (α -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 (D-727)) 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

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	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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 (D-727) 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) 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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 (D-727) (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Fabry, 12 bis < 16 Jahre)**

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 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 20. Januar 2022 (BAnz AT 04.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Migalastat (D-727) gemäß dem Beschluss vom 1. Dezember 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Migalastat (D-727)

Beschluss vom: 17. Februar 2022
In Kraft getreten am: 17. Februar 2022
BAnz AT 16.03.2022 B4

Neues 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 (α -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 (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Migalastat (D-727) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Migalastat (D-727):

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie AT1001-020: Nicht-kontrollierte Phase III Studie

Relevante Teilpopulation: mITT-Population (N = 15), Alter von 12 bis < 16 Jahre bei Studieneinschluss

Mortalität

Endpunkt	Migalastat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Es sind keine Todesfälle aufgetreten		

Morbidität

Endpunkt	Migalastat

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2021) und dem Amendment vom 24. Januar 2022, sofern nicht anders indiziert.

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Responderanalysen für den PGI-C		
<i>PGI-C – Diarrhö</i>		
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Verbesserung ¹⁾	15	6 (50,0)
Keine Veränderung	15	6 (50,0)
Verschlechterung ²⁾	15	0
<i>PGI-C – Bauchschmerzen</i>		
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Endpunkt	Migalastat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Verbesserung ¹⁾	15	5 (41,7)
Keine Veränderung	15	6 (50,0)
Verschlechterung ²⁾	15	1 (8,3)
<i>PGI-C – Gesamtschmerzen</i>		
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Verbesserung ¹⁾	15	6 (50,0)
Keine Veränderung	15	5 (41,7)
Verschlechterung ²⁾	15	1 (8,3)
<i>PGI-C – Aktivitäten des alltäglichen Lebens</i>		
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Verbesserung ¹⁾	15	6 (50,0)
Keine Veränderung	15	5 (41,7)
Verschlechterung ²⁾	15	1 (8,3)
Endpunkt	Migalastat	
	N	n (%) MW (SD)
Veränderungen im FPHPQ (Patientenberichtete altersentsprechende Versionen des FPHPQ)		
<i>FFHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung³⁾, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴⁾	3 (100) 33,0 (11,4)

Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵⁾	3 ⁴⁾	2 (66,7) -2,8 (0,7)
<i>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung³⁾, Version 13–18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶⁾	10 (83,3) 28,0 (12,7)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵⁾	12 ⁶⁾	10 (83,3) 2,2 (7,4)
<i>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Kälte⁷⁾, Version 8–12 Jahre</i>		
Endpunkt	Migalastat	
	N	n (%) MW (SD)
Baseline	3 ⁴⁾	3 (100) 19,7 (6,7)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵⁾	3 ⁴⁾	2 (66,7) -2,0 (2,8)
<i>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Kälte⁷⁾, Version 13–18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶⁾	10 (83,3) 16,8 (5,2)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵⁾	12 ⁶⁾	10 (83,3) 0,8 (2,7)
<i>FPHPQ – Bauchschmerzen und Fatigue³⁾, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴⁾	3 (100) 31,0 (3,6)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵⁾	3 ⁴⁾	2 (66,7) 4,5 (2,1)
<i>FPHPQ – Bauchschmerzen und Fatigue³⁾, Version 13–18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶⁾	10 (83,3) 25,8 (5,6)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵⁾	12 ⁶⁾	10 (83,3) 1,5 (6,6)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Migalastat	
	N	n (%) MW (SD) <i>Veränderung zu Baseline, MW (SD)</i>
Veränderungen im PedsQL, (Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL)		
<i>PedsQL – Gesamtscore⁸⁾, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴⁾	3 (100) 68,8 (23,2)

Endpunkt	Migalastat	
	N	n (%) MW (SD) <i>Veränderung zu Baseline, MW (SD)</i>
Monat 6 ⁵⁾	3 ⁴⁾	2 (66,7) 94,6 (0,0) 13,1 (10,8)
<i>PedsQL – Gesamtscore⁸⁾, Version 13–18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶⁾	10 (83,3) 71,0 (10,7)
Monat 6 ⁵⁾	12 ⁶⁾	10 (83,3) ⁹⁾ 77,4 (13,6) 6,5 (9,0)
<i>PedsQL – Physische Gesundheit⁸⁾, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴⁾	3 (100) 74,0 (21,3)
Monat 6 ⁵⁾	3 ⁴⁾	2 (66,7) 96,9 (0,0) 10,9 (6,6)
<i>PedsQL – Physische Gesundheit⁸⁾, Version 13–18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶⁾	10 (83,3) 70,6 (15,6)
Monat 6 ⁵⁾	12 ⁶⁾	10 (83,3) ⁹⁾ 77,8 (19,2) 9,1 (13,9)
<i>PedsQL – Psychosoziale Gesundheit⁸⁾, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴⁾	3 (100) 66,1 (24,4)
Monat 6 ⁵⁾	3 ⁴⁾	2 (66,7) 93,3 (0,0) 14,2 (13,0)
<i>PedsQL – Psychosoziale Gesundheit⁸⁾, Version 13–18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶⁾	10 (83,3) 71,2 (10,2)
Monat 6 ⁵⁾	12 ⁶⁾	10 (83,3) ⁹⁾ 77,3 (12,2) 5,1 (9,1)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Migalastat	
	N ¹⁰⁾	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	14	13 (92,9)

UE CTCAE-Grad ≥ 3	14	2 (14,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	14	1 (7,1)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	14	0
UE mit einer Inzidenz ≥ 10 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14	2 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14	9 (64,3)
Grippe	14	2 (14,3)
Nasopharyngitis	14	2 (14,3)
Infektion der oberen Atemwege	14	5 (35,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14	2 (14,3)
Untersuchungen	14	2 (14,3)
Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen	14	3 (21,4)
Rückenschmerzen	14	2 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14	4 (28,6)
Kopfschmerzen	14	2 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	14	2 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14	3 (21,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14	3 (21,4)
Ausschlag	14	2 (14,3)
<p>1) Antwortkategorien „sehr viel besser“, „besser“ und „ein bisschen besser“ zusammengefasst.</p> <p>2) Antwortkategorien „sehr viel schlechter“, „schlechter“ und „ein bisschen schlechter“ zusammengefasst.</p> <p>3) Skala von 9 bis 45; je höher der Wert desto geringer sind die Beschwerden.</p> <p>4) mITT-Population: Für Kinder ≤ 12 Jahre wurde die Version für 8- bis 12-Jährige eingesetzt.</p> <p>5) 3 Studienteilnehmende wurden im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version für 8- bis 12-Jährige zu der für 13- bis 18-Jährige. Aufgrund des Versionswechsels wurden vom pU für Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch für alle 3 Studienteilnehmenden und für Monat 6 für 1 Studienteilnehmenden keine Ergebnisse berichtet. Die Rücklaufquote bezogen auf alle Studienteilnehmende unter 16 Jahren lag zu Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch bei < 70 %. Daher werden die Daten des FPHPQ und des PedsQL für beide Altersversionen für die Veränderung von Baseline zu Monat 6 dargestellt.</p> <p>6) mITT-Population: Für Kinder > 12 Jahre wurde die Version für 13- bis 18-Jährige eingesetzt.</p> <p>7) Skala von 5 bis 25; je höher der Wert desto geringer sind die Beschwerden.</p> <p>8) Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.</p> <p>9) mITT-Population: Ergebnisse für die Baseline-Werte liegen für 10 Personen, für die Veränderungen von Baseline zu Monat 6 von 9 Personen vor.</p> <p>10) mITT-Sicherheitspopulation</p>		

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FPHPQ: Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention to Treat; MW: Mittelwert; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

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

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

ca. 1 bis 19 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 (D-727)) 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

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 Enzyersatztherapie (EET) vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Migalastat hydrochlorid	244 642,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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
(neues Anwendungsgebiet: Morbus Fabry, 12 bis < 16 Jahre)**

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 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 20. Januar 2022 (BAnz AT 04.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Migalastat gemäß dem Beschluss vom 1. Dezember 2016 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Migalastat

Neues 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 (α -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 (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Migalastat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Migalastat:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2021) und dem Amendment vom 24. Januar 2022, sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie AT1001-020: Nicht-kontrollierte Phase III Studie

Relevante Teilpopulation: mITT-Population (N = 15), Alter von 12 bis < 16 Jahre bei Studieneinschluss

Mortalität

Endpunkt	Migalastat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Es sind keine Todesfälle aufgetreten		

Morbidität

Endpunkt	Migalastat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

Responderanalysen für den PGI-C

PGI-C – Diarrhö

Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Verbesserung ¹	15	6 (50,0)
Keine Veränderung	15	6 (50,0)
Verschlechterung ²	15	0

PGI-C – Bauchschmerzen

Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Verbesserung ¹	15	5 (41,7)
Keine Veränderung	15	6 (50,0)
Verschlechterung ²	15	1 (8,3)

PGI-C – Gesamtschmerzen

Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Verbesserung ¹	15	6 (50,0)
Keine Veränderung	15	5 (41,7)
Verschlechterung ²	15	1 (8,3)

PGI-C – Aktivitäten des alltäglichen Lebens

Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	15	12 (80,0)
Verbesserung ¹	15	6 (50,0)
Keine Veränderung	15	5 (41,7)
Verschlechterung ²	15	1 (8,3)



Endpunkt	Migalastat	
	N	n (%) MW (SD)
Veränderungen im FPHPQ (Patientenberichtete altersentsprechende Versionen des FPHPQ)		
<i>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung³, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴	3 (100) 33,0 (11,4)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵	3 ⁴	2 (66,7) -2,8 (0,7)
<i>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung³, Version 13 – 18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶	10 (83,3) 28,0 (12,7)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵	12 ⁶	10 (83,3) 2,2 (7,4)
<i>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Kälte⁷, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Endpunkt	Migalastat	
	N	n (%) MW (SD)
Baseline	3 ⁴	3 (100) 19,7 (6,7)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵	3 ⁴	2 (66,7) -2,0 (2,8)
<i>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Kälte⁷, Version 13 – 18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶	10 (83,3) 16,8 (5,2)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵	12 ⁶	10 (83,3) 0,8 (2,7)
<i>FPHPQ – Bauchschmerzen und Fatigue³, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴	3 (100) 31,0 (3,6)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵	3 ⁴	2 (66,7) 4,5 (2,1)
<i>FPHPQ – Bauchschmerzen und Fatigue³, Version 13 – 18 Jahre</i>		
Baseline	12 ⁶	10 (83,3) 25,8 (5,6)
Monat 6 (Veränderung zu Baseline) ⁵	12 ⁶	10 (83,3) 1,5 (6,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt	Migalastat	
	N	n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)
Veränderungen im PedsQL, (Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL)		
<i>PedsQL – Gesamtscore⁸, Version 8 – 12 Jahre</i>		
Baseline	3 ⁴	3 (100) 68,8 (23,2)
Monat 6 ⁵	3 ⁴	2 (66,7) 94,6 (0,0) 13,1 (10,8)



PedsQL – Gesamtscore⁸, Version 13 – 18 Jahre

Baseline	12 ⁶	10 (83,3) 71,0 (10,7)
Monat 6 ⁵	12 ⁶	10 (83,3) ⁹ 77,4 (13,6) 6,5 (9,0)

PedsQL – Physische Gesundheit⁸, Version 8 – 12 Jahre

Baseline	3 ⁴	3 (100) 74,0 (21,3)
Monat 6 ⁵	3 ⁴	2 (66,7) 96,9 (0,0) 10,9 (6,6)

PedsQL – Physische Gesundheit⁸, Version 13 – 18 Jahre

Baseline	12 ⁶	10 (83,3) 70,6 (15,6)
Monat 6 ⁵	12 ⁶	10 (83,3) ⁹ 77,8 (19,2) 9,1 (13,9)

PedsQL – Psychosoziale Gesundheit⁸, Version 8 – 12 Jahre

Baseline	3 ⁴	3 (100) 66,1 (24,4)
Monat 6 ⁵	3 ⁴	2 (66,7) 93,3 (0,0) 14,2 (13,0)

PedsQL – Psychosoziale Gesundheit⁸, Version 13 – 18 Jahre

Baseline	12 ⁶	10 (83,3) 71,2 (10,2)
Monat 6 ⁵	12 ⁶	10 (83,3) ⁹ 77,3 (12,2) 5,1 (9,1)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Migalastat	
	N ¹⁰	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	14	13 (92,9)
UE CTCAE-Grad \geq 3	14	2 (14,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	14	1 (7,1)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	14	0

UE mit einer Inzidenz \geq 10 %, MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14	2 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14	9 (64,3)
Grippe	14	2 (14,3)
Nasopharyngitis	14	2 (14,3)



Infektion der oberen Atemwege	14	5 (35,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14	2 (14,3)
Untersuchungen	14	2 (14,3)
Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen	14	3 (21,4)
Rückenschmerzen	14	2 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14	4 (28,6)
Kopfschmerzen	14	2 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	14	2 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14	3 (21,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14	3 (21,4)
Ausschlag	14	2 (14,3)

¹ Antwortkategorien „sehr viel besser“, „besser“ und „ein bisschen besser“ zusammengefasst.

² Antwortkategorien „sehr viel schlechter“, „schlechter“ und „ein bisschen schlechter“ zusammengefasst.

³ Skala von 9 bis 45; je höher der Wert desto geringer sind die Beschwerden.

⁴ mITT-Population: Für Kinder ≤ 12 Jahre wurde die Version für 8- bis 12-Jährige eingesetzt.

⁵ 3 Studienteilnehmende wurden im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version für 8- bis 12-Jährige zu der für 13- bis 18-Jährige. Aufgrund des Versionswechsels wurden vom pU für Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch für alle 3 Studienteilnehmenden und für Monat 6 für 1 Studienteilnehmenden keine Ergebnisse berichtet. Die Rücklaufquote bezogen auf alle Studienteilnehmende unter 16 Jahren lag zu Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch bei < 70 %. Daher werden die Daten des FPHPQ und des PedsQL für beide Altersversionen für die Veränderung von Baseline zu Monat 6 dargestellt.

⁶ mITT-Population: Für Kinder > 12 Jahre wurde die Version für 13- bis 18-Jährige eingesetzt.

⁷ Skala von 5 bis 25; je höher der Wert desto geringer sind die Beschwerden.

⁸ Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

⁹ mITT-Population: Ergebnisse für die Baseline-Werte liegen für 10 Personen, für die Veränderungen von Baseline zu Monat 6 von 9 Personen vor.

¹⁰ mITT-Sicherheitspopulation

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FPHPQ: Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention to Treat; MW: Mittelwert; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

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

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

ca. 1 – 19 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: 8. Dezember 2021):

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 Enzyersatztherapie (EET) vorgesehen.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Migalastat hydrochlorid	244 642,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Februar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Migalastat zur Behandlung 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Migalastat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 24. Januar 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-01-D-727)

Modul 1

(pdf 453,91 kB)

Modul 2

(pdf 267,51 kB)

Modul 3

(pdf 1,15 MB)

Modul 4

(pdf 7,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,08 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 377,74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2021
 - Mündliche Anhörung: 10.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 **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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 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 Ärztegesellschaften 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 **22.12.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Migalastat - 2021-09-01-D-727*). 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 wird am 10.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Fabry, 12 bis < 16 Jahre) - G

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Januar 2022 um 15:49 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Migalastat (D-727)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amicus Therapeutics GmbH	21.12.2021
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	16.12.2021
Prof. Dr. Das; Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen	20.12.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	17.12.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2021

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						
Frau Glöckner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Peceny	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Ristau	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Rogovic	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Herr Kumpf	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Das; Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen						
Herr Prof. Dr. Das	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Frau Dr. Brenner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Amicus Therapeutics GmbH

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Migalastat / Galafold®
Stellungnahme von	Amicus Therapeutics GmbH Willy-Brandt-Platz 3 81829 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.12.2021 ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für den Wirkstoff Migalastat (Handelsname: Galafold[®]) veröffentlicht worden. Bei Migalastat handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V [1] und die Bewertung erfolgt in Folge einer Erweiterung des Anwendungsgebiets für jugendliche Patienten mit Morbus Fabry und amenable (= Migalastat sensitiv) Mutationen.</p> <p>Morbus Fabry ist eine seltene, X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit. Symptomatisch äußert sich diese Erkrankung u. a. in Form von Schmerzen, gastrointestinalen Beschwerden sowie nephrologischen und kardiovaskulären Beeinträchtigungen.</p> <p>Erweiternd zur Erstzulassung von Migalastat im Mai 2016 erteilte die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) am 23.07.2021 die Zulassung für Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren.</p> <p>Die Evidenz basiert auf der Zulassungsstudie AT1001-020, einer einarmigen, zweistufigen, offenen, unkontrollierten, multizentrischen Phase-IIIb-Studie. Im Rahmen des Dossiers und der Nutzenbewertung wird die Zielpopulation der Patienten von 12 bis < 16 Jahren betrachtet. Die Studie bestand aus zwei Stages mit einer Studiendauer von insgesamt 12 Monaten. In Stage 1 wurden die Patienten einen Monat lang mit Migalastat behandelt, um die Pharmakokinetik (PK) und Sicherheit zu bewerten. Anschließend erhielten die Patienten in Stage 2</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für weitere 11 Monate Migalastat, um die Wirksamkeit und Sicherheit sowie Pharmakodynamik (PD) zu bewerten.</p> <p>Bezüglich der am 01.12.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte sich der pharmazeutische Unternehmer Amicus Therapeutics GmbH zu den folgenden Aspekten äußern:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Operationalisierung des Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal (FABPRO-GI) and Pain Questionnaire for clinical trials (24h-Version)2. Operationalisierung und Scoring Skala des Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ)3. Erhebungszeitpunkte des Patient Global Impression of Change (PGI-C)4. Operationalisierung, Responderanalysen und Datenbasis des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™)5. Erhebungszeitpunkte und Datenanalyse der Sicherheitsendpunkte6. Altersstruktur innerhalb der Studie7. Zeitpunkt des Studienabbruchs für 3 Patienten8. Anzahl der Patienten im 30 Tage Safety Follow-up	

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)
S. 15 Z. 2 – 4	<p>Zu Punkt 1: Operationalisierung des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for clinical trials (24h-Version)</p> <p>Der G-BA bewertet die Operationalisierung des FABPRO-GI and Pain Questionnaire als nicht nachvollziehbar: „Die Kurzversion des Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal (FABPRO-GI) and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachvollziehbarer Operationalisierung und nicht nachgewiesener Validität nicht berücksichtigt.“</p> <p>Amicus Therapeutics GmbH sieht den FABPRO-GI als patientenrelevant an und geht im Folgenden auf dessen Operationalisierung ein.</p> <p>Anmerkung: Die innerhalb des FABPRO-GI and Pain Questionnaire erfassten gastrointestinalen Symptome wie z. B. Diarrhö, Bauchschmerzen</p>	<p>Für den FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) wurden keine Validierungsstudien vorgelegt.</p> <p>Der FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) wird daher in der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachgewiesener Validität nicht berücksichtigt.</p>

und Verstopfung werden auch durch den G-BA als patientenrelevant angesehen [2].

Der FABPRO-GI and Pain Questionnaire innerhalb der Studie AT1001-020 beinhaltet die 6 Fragen:

1. Wie viele Stuhlgänge hattest Du in den letzten 24 Stunden?
2. Wie oft hattest Du in den letzten 24 Stunden Stuhlgang jedes Typs basierend auf der Bristol Stool Chart?
3. Wie schwer war Dein schlimmster Durchfall in den letzten 24 Stunden?
4. Wie stark war Deine schlimmste Verstopfung in den letzten 24 Stunden?
5. Wie stark waren Deine Bauchschmerzen in den letzten 24 Stunden?
6. Wie stark waren Deine Schmerzen in den letzten 24 Stunden?

Appendix A *“Daily Electronic Diary Short Fabry Disease Patient-Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire”* innerhalb des Clinical Study Protocols (CSP) ist als Anlage dieser Stellungnahme beigefügt [3].

In der veröffentlichten Literatur finden sich die Fragen 1 – 5. Die Publikation von Shields et al. (2021) bezieht sich auf die gastrointestinalen Symptome des Morbus Fabry anhand des FABPRO-GI [4]. Hieraus sind die Fragen 1 – 5 als Kurzversion in der Studie abgefragt worden. Frage 6 wurde zusätzlich zur Erfassung der Schmerzen im Allgemeinen aufgenommen. Die Inklusion der Frage erschien vor dem Hintergrund, dass Schmerz ein krankheitsspezifisches und patientenrelevantes Symptom ist, als angemessen.

In der Studie AT1001-020 sollte über die Auswertung des FABPRO-GI and Pain Questionnaire die Schwere gastrointestinaler

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)
	<p>Symptome sowie Schmerz priorisiert werden. Eine Auswertung der Frequenz und Konsistenz der Stuhlgänge (Fragen 1 und 2) war daher gemäß statistischem Analyseplan (SAP) der Studie nicht vorgesehen. Aus diesem Grund sind hierzu auch keine Analysen im Dossier abgebildet. Es finden sich nur die Einzeldaten pro Patienten in den patientenindividuellen Listings der Clinical Study Report (CSR)-Appendices. Hierunter wird die Anzahl der Stuhlgänge und die Typisierung der Konsistenz lediglich als tägliche Tagebucheinträge gelistet.</p> <p>A priori geplant war die Auswertung der Fragen 3 – 6 (Kapitel 8.3.1 des SAP [5]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frage 3 und 4: monatlicher Durchschnitt der täglichen berichteten Schweregrade wurde separat für jedes der folgenden Items bewertet: Verstopfung und Durchfall (0 = keine, 10 = schlimmstmöglich). • Frage 5: monatlicher Durchschnitt der stärksten Bauchschmerzen in den letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = kein Schmerz, 10 = schlimmstmöglicher Schmerz) • Frage 6: monatlicher Durchschnitt des Gesamtschmerzes der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = kein Schmerz, 10 = schlimmstmöglicher Schmerz) 	

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)
	<p>Analog zum Vorgehen von Shields et al. (2021) [4] wurde in der Studie AT1001-020 sowie der modified intention to treat (mITT)-Analyse jeweils aus den Punktwerten von 0 – 10 der monatliche Durchschnittswert gebildet.</p> <p>Über den 12-monatigen Behandlungszeitraum zeigt sich in den Durchschnittswerten eine geringe Symptomlast in den Subskalen Verstopfung und Durchfall zu Studienende.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Amicus Therapeutics GmbH ist – in Übereinstimmung mit dem G-BA – der Auffassung, dass mit dem Short FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) krankheitsspezifische, patientenrelevante Symptome erfasst werden. Die Analysen der einzelnen Items wurden auf Basis der Studienunterlagen lege artis durchgeführt und dargestellt. Die Studienunterlagen sind der Stellungnahme beigefügt. Die dargestellte Evidenz sollte in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</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)
S. 16 Z. 34 – 35	<p>Zu Punkt 2: Operationalisierung und Scoring Skala des FPHPQ</p> <p>Zu Punkt 2a: Operationalisierung anhand 40 versus 23 Items</p> <p>Der G-BA bewertet die Operationalisierung und Validität des Endpunkts FPHPQ wie folgt: „Des Weiteren ist im Studienbericht beschrieben, dass alle 40 Items des FPHPQ ausgewertet wurden. Für die vorläufige Version des FPHPQ (40 Items) wurden keine Validierungsstudien vom pU eingereicht. Die finale Version des FPHPQ umfasst, wie oben beschrieben, 23 symptombezogene und 4 Outcome-bezogene Items. Es ist fraglich, ob die psychometrische Güte des FPHPQ, bestehend aus den 23 symptombezogenen Items, übertragbar ist auf die 40 Items. Es ist unklar, warum die vorläufige Version eingesetzt wurde.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA bewertet die innerhalb des FPHPQ erhobenen Morbus-Fabry-spezifischen Symptome als patientenrelevant. Der Stellungnahme beigefügt, findet sich der Fragebogen in beiden Altersversionen [6; 7].</p> <p>Der FPHPQ wurde von Ramaswami et al. in einer 2012 veröffentlichten Publikation als geeignetes Instrument zur Messung der Krankheitsprogression und zum Monitorieren von Behandlungseffekten für Morbus Fabry beschrieben [8].</p>	<p>Die Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung des FPHPQ konnten mit der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geklärt werden.</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)
S. 17 Z. 18 ff.	<p>Der Fragebogen wurde für das Fabry Outcome Survey (FOS)-Register (seit 2001) ursprünglich entwickelt und dabei auch bei Kindern eingesetzt [9]. Die in der Studie AT1001-020 verwendete Version FOS 2.0 trägt das Copyright 2002 – 2009 und wurde als Dokument im Jahr 2011 angelegt [6; 7]. In der Publikation von Ramaswami et al. wird keine Versionsnummer des Fragebogens angegeben. Es ist auch keine gekürzte Version des Fragebogens verfügbar. Es sind im Fragebogen, der in der Studie verwendet wurde, alle 40 Originalitems enthalten. Diese Items wurden für die Auswertung wie in der Publikation von Ramaswami et al. beschrieben auf 23 symptombezogene Items in 3 Kategorien reduziert. Die Ergebnisse dieser 3 Kategorien wurden im Dossier dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisdarstellung entspricht der publizierten Betrachtungsweise der 23 Items innerhalb des FPHPQ gemäß Ramaswami et al. (2012) [8].</p> <p>Zu Punkt 2b: Abweichendes Scoring zwischen CSR / Modul 4 und Publikation von Ramaswami et al. (2012) [8]</p> <p>Der G-BA bewertet den Endpunkt FPHPQ wie folgt: „Der Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ) wird in</p>	<p>Die Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung des FPHPQ konnten mit der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geklärt werden.</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)
	<p>der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachvollziehbarer Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt.“ „Ein höherer Wert in der Subskala spiegelt demzufolge schwerere Symptome oder einen schlechteren Gesundheitszustand wider. Angaben zur Skalenspannweite der 3 Subskalen konnten nicht identifiziert werden. Im Studienprotokoll konnten keine genauen Angaben zum Scoring identifiziert werden, im SAP entspricht das Scoring dem in der Publikation [17] beschriebenen Scoring. Im Studienbericht und in Modul 4 des Nutzendossiers hingegen beschreibt der pU, dass die Häufigkeit der Symptome anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet wurde, wobei 1 = immer, 2 = oft, 3 = manchmal, 4 = selten und 5 = nie entspricht. Folglich beschreibt der pU, dass höhere Werte mit geringeren Beschwerden einhergehen.“</p> <p>Anmerkung: Das Scoring auf der 5-Punkt-Likert-Skala wurde im CSR und im Dossier anders als in der Publikation und laut Definition im CSP und SAP der AT1001-020-Studie dargestellt. Laut Ramaswami et al. (2012) [8] werden die Symptome wie folgt bewertet: 0 = nie bis 4 = immer. Die im Case Report Form (CRF) abgebildete Kodierungsliste beinhaltet eine wörtliche Dateneingabe ohne Bezug zur 5-Punkt-Likert-Skala. Im CRF wurden konkret die Worte „immer, häufig, manchmal, selten und nie“ kodiert (S. 33, FPHPQ</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)
	<p>Questionnaire [10]). Die Angaben mit Ziffern erscheinen erstmals in den Rohdaten [11] in umgekehrter Darstellung: 5 = nie bis 1 = immer. Auf Basis dieser Daten wurde die Auswertung für den CSR [12] generiert, dabei gehen höhere Werte mit geringeren Beschwerden einher.</p> <p>Das Scoring im CSR und Modul 4 weicht zwar demnach von dem publizierten und prädefinierten System ab, beeinflusst jedoch nicht die Ergebnisinterpretation. Die Beurteilung der Symptome anhand „immer bis nie“ durch den Patienten wird hierdurch nicht verändert. Es ist lediglich ein abgewandeltes Scoringssystem zur Analyse zugewiesen worden. Die Patienten zeigen im Studienverlauf teilweise (Alter 8 bis 12 Jahre) eine stetige Verbesserung in der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Damit kann festgehalten werden, dass die im Modul 4 dargestellten Ergebnisse sich in ihrer Interpretation nicht verändern und eine valide Aussage zur Verbesserung patientenrelevanter Symptome anhand des FPHPQ zulassen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der a-priori geplanten kontinuierlichen Auswertung zu den drei Subskalen des FPHPQ 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</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)
		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.
S.19, Z. 22–23	<p>Zu Punkt 3: Erhebungszeitpunkte des PGI-C</p> <p>Der G-BA stellt zur Diskussion, dass kein Erhebungszeitpunkt zu Monat 9 präspezifiziert war: „Es ist unklar, warum der pU den neuen Erhebungszeitpunkt zu Monat 9 festlegt, aber nicht in der geplanten Auswertung berücksichtigt“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Erhebung des PGI-C war gemäß Schedule of Procedures im CSP für die Zeitpunkte Monat 3, 6, 9 und 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch a priori festgelegt. Die Auswertung des PGI-C war für die</p>	Unsicherheiten hinsichtlich des Erhebungszeitpunkts des „Patient Global Impression of Change“ (PGI-C) konnten durch die Stellungnahme aufgeklärt werden und führen zu keiner veränderten Einschätzung.

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)
	<p>Zeitpunkte Monat 3, 6 und 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch geplant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt wurde demnach zu Monat 9 erhoben und die Daten vollumfänglich im Dossier dargestellt. Aus der Vorlage des Modul 4 geht hervor, dass bei patientenberichteten Endpunkten regelhaft die Werte im Studienverlauf darzustellen sind. Dies spiegelt Amicus Therapeutics GmbH innerhalb des Modul 4 wider und legt die Daten zur Bewertung ab S. 105 von Modul 4 vor.</p>	
S. 20, Z. 28 – 32	<p>Zu Punkt 4: Operationalisierung, Responderanalysen und Datenbasis des PedsQL™</p> <p>Zu Punkt 4a: Operationalisierung des PedsQL™</p> <p>Der G-BA stellt fest, dass Angaben zur verwendeten Version des PedsQL™ nicht den Studienunterlagen entnommen werden können. Des Weiteren stellt der G-BA fest, dass die Anwendung bei Patienten im Alter von 13 Jahren während des Studienverlaufs unklar ist: „Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Es bleibt unklar, welche Version</p>	<p>Mit der Stellungnahme konnten die Unsicherheiten in Bezug auf die Operationalisierung und die Responderanalysen des „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) geklärt werden.</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)
	<p>des PedsQL™ verwendet wurde, da hierzu Angaben fehlen. Zudem ist unklar, ob die 3 Personen, die im Studienverlauf 13 Jahre alt wurden und somit die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, mit in die Auswertung der 13- bis 16- Jährigen eingegangen sind oder ob ihre Daten ab dem 13. Geburtstag unberücksichtigt blieben.“</p> <p>Anmerkung: Es wurde Version 4.0 (Core Acute) des PedsQL™ innerhalb der Studie AT1001-020 verwendet. Der Stellungnahme liegen die selbstberichteten Fragebögen [13; 14] sowie die Parent-Versionen [15; 16] bei.</p> <p>Studienteilnehmende, die im Verlauf 13 Jahre alt wurden, haben die altersabhängige Version des PedsQL™ für 13- bis 18-Jährige ausgefüllt. Die Daten flossen jedoch nicht in die Auswertung ein. Es war geplant, eine Veränderung im PedsQL™ zu verschiedenen Zeitpunkten gegenüber Baseline zu zeigen. Die Patienten, die 13 Jahre alt wurden und die Version des Fragebogens wechselten, hatten keinen Baselinewert für die neue Version und gingen entsprechend nicht in die Analyse ein. Auch für die post hoc durchgeführten Responderanalysen wurde ein Baselinewert der jeweiligen Version benötigt und konnte nicht übertragen 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. 25, Z. 16 – 19 Z. 19 – 24 Z. 24 – 25	<p>Zu Punkt 4b: Post hoc durchgeführte Responderanalysen für PedsQL™</p> <p>Als weiteren Punkt möchte Amicus Therapeutics GmbH auf die Analyse der Responder mit der Responseschwelle 15 % eingehen. Der G-BA bemerkt hier: „Der PedsQL™ wurde kontinuierlich als Veränderung zu Baseline (a priori) sowie als Responderanalyse mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite für eine Verbesserung (post hoc) ausgewertet. Responderanalysen für Verschlechterungen um 15 % konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.“ „Die Responderanalyse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da unklar ist, auf welchen Zeitraum sich die Verbesserung von 15 % in den jeweiligen altersentsprechenden Versionen des PedsQL™ bezieht. Es wird nicht beschrieben, ob sich die Response auf einen bestimmten Zeitpunkt (z. B. zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch) bezieht oder ob eine einmalige Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite während des gesamten Studienverlaufs als Response gewertet wurde.“</p> <p>Es war in der Studiauswertung geplant – sofern möglich – deskriptive Übersichtstabellen für beobachtete PedsQL™ -Werte und Veränderungen im psychosozialen und körperlichen Bereich sowie für den Gesamtwert bei jedem Studienbesuch zu erstellen. Ergänzend wurde post hoc eine Responderanalyse des PedsQL™ bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität (Minimal</p>	<p>Mit der Stellungnahme konnten die Unsicherheiten in Bezug auf die Operationalisierung und die Responderanalysen des „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) geklärt werden</p> <p>Die Einschätzung für die Auswertungen zum FPHPQ gilt gleichermaßen für die Auswertungen zum PedsQL: 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 Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung sind in der Nutzenbewertung enthalten.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Amicus Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>														
	<p>Important Difference [MID] = 15 %) gemäß den IQWiG Methoden durchgeführt [17] Eine Responderanalyse bezüglich einer Verschlechterung war für das Dossier nicht geplant, wird aber hiermit für die mITT-Population nachgereicht:</p> <p><i>Tabelle 1: Verringerung im gesamten PedsQL™-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 30%;">AT1001-020 mITT</th> <th style="width: 70%;">Behandlungsarm</th> </tr> <tr> <th>Migalastat HCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N^a</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Verringerung im gesamten PedsQL-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre</td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td style="text-align: center;">3 (100)</td> </tr> <tr> <td>Ja (%) Nein (%)</td> <td style="text-align: center;">0 (0) 3 (100)</td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td style="text-align: center;">[0%; 63,2%]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</i></p> <p><i>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</i></p> <p>Tabelle 2: Verringerung im physischen PedsQL™-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre</p>	AT1001-020 mITT	Behandlungsarm	Migalastat HCL	N ^a	3	Verringerung im gesamten PedsQL-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre		n (%)	3 (100)	Ja (%) Nein (%)	0 (0) 3 (100)	95% KI	[0%; 63,2%]	
AT1001-020 mITT	Behandlungsarm														
	Migalastat HCL														
N ^a	3														
Verringerung im gesamten PedsQL-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre															
n (%)	3 (100)														
Ja (%) Nein (%)	0 (0) 3 (100)														
95% KI	[0%; 63,2%]														

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"> <thead> <tr> <th style="background-color: #f2f2f2;">AT1001-020 mITT</th> <th style="background-color: #f2f2f2;">Behandlungsarm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <th style="background-color: #f2f2f2;">Migalastat HCL</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #f2f2f2;">N^a</th> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <th colspan="2" style="background-color: #f2f2f2;">Verringerung im physischen PedsQL-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre</th> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td style="text-align: center;">3 (100)</td> </tr> <tr> <td>Ja (%) Nein (%)</td> <td style="text-align: center;">0 (0) 3 (100)</td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td style="text-align: center;">[0%; 63,2%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 3: Verringerung im psychosozialen PedsQL™-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre</p>	AT1001-020 mITT	Behandlungsarm		Migalastat HCL	N ^a	3	Verringerung im physischen PedsQL-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre		n (%)	3 (100)	Ja (%) Nein (%)	0 (0) 3 (100)	95% KI	[0%; 63,2%]	<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>		
AT1001-020 mITT	Behandlungsarm																	
	Migalastat HCL																	
N ^a	3																	
Verringerung im physischen PedsQL-Score MID = 15 % Version 8 – 12 Jahre																		
n (%)	3 (100)																	
Ja (%) Nein (%)	0 (0) 3 (100)																	
95% KI	[0%; 63,2%]																	
<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</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)																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 531 741 643">AT1001-020 mITT</th> <th data-bbox="741 531 1193 587">Behandlungsarm</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="741 587 1193 643">Migalastat HCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 643 741 699">N^a</td> <td data-bbox="741 643 1193 699">3</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 699 1193 794">Verringerung im psychosozialen PedsQL-Score MID=15% Version 8 – 12 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 794 741 850">n (%)</td> <td data-bbox="741 794 1193 850">3 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 850 741 938">Ja (%) Nein (%)</td> <td data-bbox="741 850 1193 938">0 (0) 3 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 938 741 994">95% KI</td> <td data-bbox="741 938 1193 994">[0%; 63,2%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 994 1193 1121"> <p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 1121 1193 1390"> <p>Es trat bei keinem 12-jährigen Kind eine Verschlechterung der Lebensqualität um 15 % auf. Die im Dossier gezeigten Verbesserungen in dieser Altersgruppe wurden im Gesamtscore und den beiden Subskalen jeweils bei 2 Patienten beobachtet.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	AT1001-020 mITT	Behandlungsarm		Migalastat HCL	N ^a	3	Verringerung im psychosozialen PedsQL-Score MID=15% Version 8 – 12 Jahre		n (%)	3 (100)	Ja (%) Nein (%)	0 (0) 3 (100)	95% KI	[0%; 63,2%]	<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>		<p>Es trat bei keinem 12-jährigen Kind eine Verschlechterung der Lebensqualität um 15 % auf. Die im Dossier gezeigten Verbesserungen in dieser Altersgruppe wurden im Gesamtscore und den beiden Subskalen jeweils bei 2 Patienten beobachtet.</p>		
AT1001-020 mITT	Behandlungsarm																			
	Migalastat HCL																			
N ^a	3																			
Verringerung im psychosozialen PedsQL-Score MID=15% Version 8 – 12 Jahre																				
n (%)	3 (100)																			
Ja (%) Nein (%)	0 (0) 3 (100)																			
95% KI	[0%; 63,2%]																			
<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>																				
<p>Es trat bei keinem 12-jährigen Kind eine Verschlechterung der Lebensqualität um 15 % auf. Die im Dossier gezeigten Verbesserungen in dieser Altersgruppe wurden im Gesamtscore und den beiden Subskalen jeweils bei 2 Patienten beobachtet.</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)															
	<p>Tabelle 4: Verringerung im gesamten PedsQL™-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AT1001-020 mITT</th> <th>Behandlungsarm</th> </tr> <tr> <th>Migalastat HCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N^a</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Verringerung im gesamten PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre</td> </tr> <tr> <td>n (%)</td> <td>11 (100)</td> </tr> <tr> <td>Ja (%) Nein (%)</td> <td>0 (0) 11 (100)</td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td>[0%; 23,8%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 5: Verringerung im physischen PedsQL™-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre</p>	AT1001-020 mITT	Behandlungsarm	Migalastat HCL	N ^a	11	Verringerung im gesamten PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre		n (%)	11 (100)	Ja (%) Nein (%)	0 (0) 11 (100)	95% KI	[0%; 23,8%]	<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>		
AT1001-020 mITT	Behandlungsarm																
	Migalastat HCL																
N ^a	11																
Verringerung im gesamten PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre																	
n (%)	11 (100)																
Ja (%) Nein (%)	0 (0) 11 (100)																
95% KI	[0%; 23,8%]																
<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</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)																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 531 741 643">AT1001-020 mITT</th> <th data-bbox="741 531 1193 587">Behandlungsarm</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="741 587 1193 643">Migalastat HCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 643 741 699">N^a</td> <td data-bbox="741 643 1193 699">11</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 699 1193 754">Verringerung im physischen PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 754 741 818">n (%)</td> <td data-bbox="741 754 1193 818">11 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 818 741 906">Ja (%) Nein (%)</td> <td data-bbox="741 818 1193 906">1 (9) 10 (91)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 906 741 962">95% KI</td> <td data-bbox="741 906 1193 962">[0,2%; 41,3%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 962 1193 1090"> <p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1209 1093 1281">Tabelle 6: Verringerung im psychosozialen PedsQL™ -Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre</p>	AT1001-020 mITT	Behandlungsarm		Migalastat HCL	N ^a	11	Verringerung im physischen PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre		n (%)	11 (100)	Ja (%) Nein (%)	1 (9) 10 (91)	95% KI	[0,2%; 41,3%]	<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>		
AT1001-020 mITT	Behandlungsarm																	
	Migalastat HCL																	
N ^a	11																	
Verringerung im physischen PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre																		
n (%)	11 (100)																	
Ja (%) Nein (%)	1 (9) 10 (91)																	
95% KI	[0,2%; 41,3%]																	
<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</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)																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 531 741 643">AT1001-020 mITT</th> <th data-bbox="741 531 1193 587">Behandlungsarm</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="741 587 1193 643">Migalastat HCL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 643 741 699">N^a</td> <td data-bbox="741 643 1193 699">11</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 699 1193 794">Verringerung im psychosozialen PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 794 741 850">n (%)</td> <td data-bbox="741 794 1193 850">11 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 850 741 938">Ja (%) Nein (%)</td> <td data-bbox="741 850 1193 938">0 (0) 11 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 938 741 994">95% KI</td> <td data-bbox="741 938 1193 994">[0%; 23,8%]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 994 1193 1121"> <p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 1121 1193 1390"> <p>In der physischen Subskala des PedsQL™ trat bei einem Kind der Altersgruppe 13 – ≤ 16 Jahre eine Verschlechterung der Lebensqualität um 15 % auf. Im Gesamtscore sowie in der psychosozialen Subskala des PedsQL™ trat bei keinem Kind dieser Altersgruppe eine Verschlechterung um 15 % auf.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	AT1001-020 mITT	Behandlungsarm		Migalastat HCL	N ^a	11	Verringerung im psychosozialen PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre		n (%)	11 (100)	Ja (%) Nein (%)	0 (0) 11 (100)	95% KI	[0%; 23,8%]	<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>		<p>In der physischen Subskala des PedsQL™ trat bei einem Kind der Altersgruppe 13 – ≤ 16 Jahre eine Verschlechterung der Lebensqualität um 15 % auf. Im Gesamtscore sowie in der psychosozialen Subskala des PedsQL™ trat bei keinem Kind dieser Altersgruppe eine Verschlechterung um 15 % auf.</p>		
AT1001-020 mITT	Behandlungsarm																			
	Migalastat HCL																			
N ^a	11																			
Verringerung im psychosozialen PedsQL-Score MID = 15 % Version 13 – 18 Jahre																				
n (%)	11 (100)																			
Ja (%) Nein (%)	0 (0) 11 (100)																			
95% KI	[0%; 23,8%]																			
<p>^aDas 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>																				
<p>In der physischen Subskala des PedsQL™ trat bei einem Kind der Altersgruppe 13 – ≤ 16 Jahre eine Verschlechterung der Lebensqualität um 15 % auf. Im Gesamtscore sowie in der psychosozialen Subskala des PedsQL™ trat bei keinem Kind dieser Altersgruppe eine Verschlechterung um 15 % auf.</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)
	<p>Die Ergebnisse der Responderanalysen des PedsQL™ zur Verbesserung basieren auf der Worst-Case-Imputation und jeder Patient wurde bei einem fehlenden Messwert demnach als Non-Responder gewertet. Es entsteht daher auf den ersten Blick eine Diskrepanz zu den Daten basierend auf der Veränderung zu Baseline, diese hat jedoch lediglich methodische Gründe.</p> <p>Zu Punkt 4c: Datenbasis des PedsQL™</p> <p>Der G-BA merkt an, dass die Rate der Patienten mit Studienabbruch nicht bekannt sei: „Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch lag die Rücklaufquote für die Veränderung im Gesamtscore sowie der physischen und psychosozialen Gesundheit des PedsQL™ bezogen auf Studienteilnehmende, die zu Baseline mindestens 13 Jahre alt waren (N = 12), nur noch bei 66,7 %. Bezogen auf die gesamte relevante Population (N = 15) lag die Rücklaufquote für die Veränderung von Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch zu Baseline bei nur 60,0 % und 53,3 %. Zudem ist unklar, bei wie vielen der Personen, für die zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch Werte vorliegen, der PedsQL™ aufgrund von einem vorzeitigem Abbruch erhoben wurde, und bei wie vielen dieser Personen eine Messung zu Monat 12 erfolgte.“</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)																					
	<p>Es liegen Daten für 19 bzw. 12 Studienteilnehmende zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch des PedsQL™ in der ITT bzw. mITT vor (Tabelle 7).</p> <p>Tabelle 7: Anzahl der Studienteilnehmenden pro Erhebungszeitpunkt</p> <table border="1" data-bbox="320 735 1167 940"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Tag 1</th> <th>Monat 1</th> <th>Monat 3</th> <th>Monat 6</th> <th>Monat 9</th> <th>Monat 12/ET</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>21</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>mITT</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ein Abbruch erfolgte vor Tag 1, ein weiterer im ersten Studienmonat und zuletzt wurde zwischen Monat 9 und 12 ein Abbruch verzeichnet.</p> <p>Der G-BA stellt zudem auf S. 40 Z. 10 fest: „Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch lag die Rücklaufquote für die Veränderung im Gesamtscore sowie der physischen und psychosozialen Gesundheit des PedsQL™ bezogen auf Studienteilnehmende, die zu Baseline mindestens 13 Jahre alt waren (N = 12), nur noch bei 66,7 %.“</p>	Population	Tag 1	Monat 1	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12/ET	ITT	21	20	20	20	20	19	mITT	14	13	13	13	13	12	
Population	Tag 1	Monat 1	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12/ET																	
ITT	21	20	20	20	20	19																	
mITT	14	13	13	13	13	12																	

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)
	<p>Der G-BA verwendet für die Rücklaufquote von 66,7 % die gesamte mITT-Population von N = 15 und inkludiert damit die unter 13-Jährigen.</p> <p>Amicus Therapeutics GmbH kann diesem Vorgehen nicht folgen. Daher wird die im Dossier verwendete Berechnung der Rücklaufquote kurz erläutert.</p> <p>Der PedsQL™-Fragebogen konnte für 13 Patienten der mITT-Population (N = 15) ausgewertet werden. Eine Voraussetzung, um in der Auswertung berücksichtigt zu werden, war das Vorliegen eines Baselinewertes sowie mindestens eines Wertes nach Baseline für die entsprechende Version des Fragebogens. Ein Patient hatte keinen Baselinewert (Abbruch vor Tag 1) und ein weiterer Patient hatte keinen Wert nach Baseline (Abbruch im ersten Studienmonat). Von diesen 13 Patienten sind 10 Patienten älter als 13 Jahre. Hieraus ergibt sich eine Rücklaufquote von 90 % für den Gesamtscore zu Monat 12.</p> <p>Bei der vom G-BA durchgeführten Berechnung der Rücklaufquote auf Basis der theoretisch zur Verfügung stehenden Studienteilnehmenden ergäbe sich folgende Verteilung: 12 Patienten sind zu Studienbeginn älter als 13 Jahre. Zu Monat 12 liegen Antworten von 9 Patienten vor. Damit ergibt sich eine Rücklaufquote von 75 %.</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)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Spezifische Anpassung des Abschnitts, S. 40 Z.10 – 18 wie folgt:</p> <p>Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch lag die Rücklaufquote für die Veränderung im Gesamtscore sowie der physischen und psychosozialen Gesundheit des PedsQL™ bezogen auf Studienteilnehmende, die zu Baseline mindestens 13 Jahre alt waren (N = 12), bei 75 %. Bezogen auf die gesamte relevante Population (N = 15) lag die Rücklaufquote für die Veränderung von Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch zu Baseline bei 66,7 % und 60 %.</p> <p>Mit den zusätzlichen Ergänzungen bezüglich der Operationalisierung und der Datenbasis des PedsQL™ werden die Unsicherheiten aus der Nutzenbewertung beantwortet. Die Responderanalysen sind valide und gemäß IQWiG-Methodik durchgeführt. Der Gesamtscore, der psychosoziale Bereich und der körperliche Bereich des PedsQL™ zeigen insgesamt, vor allem bei den jüngeren Kindern, eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der PedsQL™ stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der in die Nutzenbewertung einbezogen werden sollte.</p>	<p>Die Rücklaufquote für die Veränderung im PedsQL 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.</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)
S. 22, Z. 28 –32	<p>Zu Punkt 5: Erhebungszeitpunkte und Datenanalyse der Sicherheitsendpunkte</p> <p>Die Nutzenbewertung wirft die Diskussion der berücksichtigten Sicherheitssignale auf: „Es ist in den Studienunterlagen nicht eindeutig beschrieben, ob die in Stufe 1 aufgetretenen UE mit in die Analyse in Stufe 2 eingehen. Laut oben aufgeführter Definition wurden alle Ereignisse als UE ausgewertet, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten. Daher wird davon ausgegangen, dass alle UE auch aus Stufe 1 in der finalen Analyse berücksichtigt wurden.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Amicus Therapeutics GmbH bestätigt hiermit, dass die gesamte Behandlungsdauer durch die dargestellten Sicherheitsendpunkte abgedeckt ist. Es gingen sowohl die unerwünschten Ereignisse (UE) aus Stage 1, als auch die aus Stage 2 in die finale Analyse ein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es zeigen sich – wie bereits durch die EMA bestätigt – keine weiteren Sicherheitssignale [18]. Migalastat erweist sich über die Beobachtungszeit von einem Jahr als sichere und gut verträgliche Therapie für die adoleszente Patientenpopulation.</p>	<p>Unsicherheiten hinsichtlich Erhebungszeitpunkte und Datenanalyse der Sicherheitsendpunkte sowie der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der 30-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung konnten durch die Stellungnahme aufgeklärt werden und führen zu keiner veränderten Einschätzung.</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)
S. 38, Z. 8 – 11	<p>Zu Punkt 6: Altersstruktur innerhalb der Studie</p> <p>Migalastat wird in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Indikationserweiterung für 12 bis < 16-jährige Patienten evaluiert. Der G-BA fragt nach, wie die genaue Altersverteilung innerhalb der Studie ist: „Insgesamt wurden 22 Personen in die Studie eingeschlossen (ITT-Population), von denen 15 zu Baseline ein Alter von 12 bis < 16 Jahren aufwiesen und somit der zulassungsrelevanten Population entsprechen (mITT-Population). Angaben, wie viele Studienteilnehmende im Studienverlauf 16 Jahre alt wurden, konnten nicht identifiziert werden.“</p> <p>Anmerkung: Innerhalb der 15 eingeschlossenen Studienteilnehmenden der mITT wurden im Verlauf der Studie 5 Patienten 16 Jahre alt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vorgelegten Daten zeigen die In-Label-Population für 12 bis unter 16 Jahre alte Patienten mit Morbus Fabry, die amenable Mutationen aufweisen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wird die relevante Studienpopulation der Personen betrachtet, die bei Studieneinschluss ein Alter von 12 bis < 16 Jahre aufwiesen (mITT-Population: N = 15).</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)
S. 38 Z. 14 ff.	<p>Zu Punkt 7: Zeitpunkt des Studienabbruch für 3 Patienten</p> <p>Der Zeitpunkt des Studienabbruchs ist gemäß der Nutzenbewertung des G-BA unklar: „Von den 15 Studienteilnehmenden brachen 3 Personen die Studie ab; 1 Person aufgrund von Lost to Follow-up und 2 Studienteilnehmende zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Es ist jedoch nicht ersichtlich zu welchem Zeitpunkt die Studie von den 3 Personen abgebrochen wurde.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Zeitpunkt des Studienabbruchs wurde den Rohdaten entnommen [19]. Patient 1 nahm nie an der Studie teil. Patient 2 wurde einmalig zu Tag 1 behandelt und brach danach die Behandlung ab. Der Patient nahm offiziell bis zum Tag 179 an der Studie teil, füllte aber keine Fragebögen aus. Der 3. Patient brach die Therapie ebenfalls nach einer Behandlung zu Tag 1 ab und nahm aktiv an der Studie bis Tag 310 teil.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Daten wurden durch Amicus Therapeutics GmbH vollumfänglich mit dieser Stellungnahme vorgelegt.</p>	Die Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
S. 40 Z. 25 – 28	<p>Zu Punkt 8.: Anzahl der Patienten im 30 Tage Safety Follow-up</p> <p>Die Anzahl der Studienteilnehmer, die in das 30 Tage Safety Follow-up eingingen, bleibt in der Nutzenbewertung des G-BA unklar: „Bei allen Studienteilnehmenden, die die Einnahme der Studienmedikation oder die Teilnahme an der Studie abbrechen und nicht an der Langzeit-Extensionsstudie teilnahmen, sollte die Sicherheit für 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nachbeobachtet werden. Es bleibt unklar, wie viele Personen dies betraf“</p> <p>Anmerkung: Alle Patienten, die die Studie AT1001-020 beendeten, wechselten entweder auf die Versorgung mit kommerziell erhältlichen Migalastat oder wurden ohne das 30 Tage Follow-up direkt in die Extensionsstudie AT1001-036 aufgenommen. Es schlossen 19 Patienten die Studie ab, 16 Patienten nahmen anschließend an der Extensionsstudie teil und 3 Patienten erhielten kommerziell verfügbares Migalastat. Es hatten 3 Patienten eine 30-tägige Nachbeobachtung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Alle Patienten erhielten eine Nachbeobachtung und die Sicherheit wurde vollumfänglich dokumentiert. Die Daten fließen jeweils in</p>	Die Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	verschiedene Auswertungen – einmal in die Studie AT1001-020 (N = 3) und die anderen in Studie AT1001-036.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2016. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Migalastat.
3. Amicus Therapeutics 2017. Study AT1001-020 Appendix A: Daily Electronic Diary Short Fabry Disease Patient-Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire.
4. Shields, A. L., Lamoureux, R. E., Taylor, F., Barth, J. A., Mulberg, A. E., Kessler, V. & Skuban, N. 2021. FABry Disease Patient-Reported Outcome-GastroIntestinal (FABPRO-GI): A new Fabry disease-specific gastrointestinal outcomes instrument. *Quality of Life Research*, 1-12.
5. Amicus Therapeutics 2020. Statistical Analysis Plan AT1001-020: An Open-label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-Month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (aged 12 to <18 years) with Fabry Disease and Amenable GLA Variants Version 1.0.
6. Amicus Therapeutics 2011. FOS Paediatric Health and Pain Questionnaire Age 8-12.
7. Amicus Therapeutics 2011. FOS Paediatric Health and Pain Questionnaire Age 13-18.
8. Ramaswami, U., Stull, D. E., Parini, R., Pintos-Morell, G., Whybra, C., Kalkum, G., Rohrbach, M., Raluy-Callado, M., Beck, M. & Chen, W.-H. 2012. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ). *Health and quality of life outcomes*, 10, 1-9.
9. clinicaltrials.gov Registereintrag 2017. Fabry Outcome Survey (FOS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03289065>.
10. Amicus Therapeutics 2021. Appendix 16.1.2 Sample Case Report Form.
11. Amicus Therapeutics 2021. Auszug der Rohdaten des FPHPQ Questionnaire.
12. Amicus Therapeutics 2021. Clinical Study Report AT1001-020: An Open-label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (aged 12 to < 18 years) with Fabry Disease and Amenable GLA Variants.
13. Amicus Therapeutics 1998. PedsQL Version 4.0 - Teen Report (ages 13-18) Acute Version.
14. Amicus Therapeutics 1998. PedsQL Version 4.0 - Child Report (ages 8-12) Acute Version.
15. Amicus Therapeutics 1998. PedsQL Version 4.0 - Parent Report for Tennes (ages 13-18) Acute Version.
16. Amicus Therapeutics 1998. PedsQL Version 4.0 - Parent Report for Children (ages 8-12) Acute Version.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden Version 6.0.
18. European Medicines Agency (EMA) 2021. CHMP extension of indication variation assessment report.
19. Amicus Therapeutics 2021. Auszug der Rohdaten für Studienabbrecher.

5.2 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	16.12.2021
Stellungnahme zu	Migalastat/Galafold
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG</i> <i>Jägerstraße 27</i> <i>10117 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>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2021 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden gem. § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Migalastat (Galafold) veröffentlicht.</p> <p>Die Zulassung von Migalastat umfasste bisher die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.</p> <p>Am 23.07.2021 erfolgte die Zulassungserweiterung von Migalastat für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase-A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich gemäß Zulassungserweiterung auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis < 16 Jahren.</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) vertreibt in Deutschland das Fertigarzneimittel Replagal® (Agalsidase alfa) zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry, und ist somit gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt (1).</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Migalastat.</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

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.38, Z. 30	<p>„Die Studie AT1001-020 ist eine unkontrollierte Studie. Eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotential der Studie als hoch bewertet. Einschränkungen der Aussagesicherheit ergeben sich zusätzlich durch den limitierten Stichprobenumfang.“</p> <p>Anmerkung: Die Fabry-Krankheit ist eine seltene, hereditäre, lysosomale Speicherkrankheit, der ein Defekt im Glycosphingolipid-Stoffwechsel mit fehlender oder reduzierter Aktivität der lysosomalen Alpha-Galactosidase A zugrunde liegt. Auslöser sind Mutationen im für dieses Enzym kodierenden GLA-Gen (Xq21.3-q22). Auf zellulärer Ebene führt die Alpha-Galactosidase A-Dysfunktion zur pathologischen Akkumulation von Globotriaosyl-Ceramid (Gb3) in Lysosomen, was wahrscheinlich eine Kaskade zellulärer Störungen auslöst, was sich später in einer sehr heterogenen klinischen Symptomatik manifestiert.</p>	<p>Die Nutzenbewertung basiert auf der einarmigen, unkontrollierten Studie AT1001-020, die ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Es wurden keine vergleichenden Studien vorgelegt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die relevante Studienpopulation der Personen betrachtet, die bei Studieneinschluss ein Alter von 12 bis < 16 Jahre aufwiesen (MITT-Population: N = 15).</p> <p>In der 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 entsprechender geeigneter Endpunkte hat einen hohen Stellenwert in der Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

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 Anzahl der adoleszenten Patienten der Zielpopulation wird im Rahmen des eingereichten Dossiers mit 1 – 19 für den deutschen GKV-Versorgungskontext quantifiziert (2). Trotz potenziell bestehender Unsicherheiten der hergeleiteten Anzahl an Morbus Fabry Patienten von 12 bis < 16 Jahren sollte aus Sicht von Takeda vor dem Hintergrund dieser äußerst niedrigen Prävalenz und unter besonderer Berücksichtigung der vulnerablen Patientengruppe und ihrer zugrundeliegenden progressiven Grunderkrankung mit Gefahr von Langzeitschäden, die Studie AT1001-020 mit einem relevanten Studienkollektiv n = 15 dennoch für eine Bewertung des Nutzens von Migalastat herangezogen werden und nicht aufgrund eines limitierten Stichprobenumfangs unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Darüber hinaus erscheint eine Beurteilung des Verzerrungspotentials bei einer nicht vergleichenden Studie nicht angezeigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Satzes „Einschränkungen der Aussagesicherheit ergeben sich zusätzlich durch den limitierten Stichprobenumfang.“</p>	<p>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. Für die Kategorie Morbidität und Lebensqualität lassen sich daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p> <p>In den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ist anhand der vorgelegten Ergebnisse keine vergleichende Bewertung möglich. Es lässt sich ebenfalls keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.</p>

Literaturverzeichnis

1. Shire Human Genetic Therapies AB. Fachinformation Replagal® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2021].
2. Amicus Therapeutics GmbH. Migalastat (Galafold®) Modul 3 A Behandlung von Jugendlichen mit Morbus Fabry ab 12 Jahren.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Das, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

Datum	20.12.2021
Stellungnahme zu	Migalastat/Galafold®
Stellungnahme von	<i>Prof. Anibh Martin Das</i> Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen Carl Neuberg Str., 30625 Hannover

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinsichtlich des Behandlungsbeginns bei Fabry-Patienten gab es in den letzten Jahren einen Paradigmenwechsel. Früher wurde mit der Therapie bis zum Auftreten erster Symptome gewartet. Heute wird die Behandlung (auch) als präventive Maßnahme gesehen.</p> <p>Man weiß, dass es früh zu Speicherphänomenen, insbesondere in der Niere kommt (Germain DP et al. 2019, Ramaswami U 2010). Es scheint einen ‚Point of no Return‘ zu geben, ab dem die Speicherphänomene nicht mehr reversibel sind (Najafian et al. 2013). Da die Speicherphänomene den klinischen Symptomen und Veränderungen im Labor vorausgehen, ist ein Therapiebeginn möglichst früh in der Kindheit wünschenswert, sofern die Diagnose im Rahmen einer Familienuntersuchung bei familiärem Indexpatienten gestellt wurde. Bei Diagnosestellung über klinische Symptome sollte möglichst schnell eine Therapie eingeleitet werden.</p> <p>Eine intravenöse Enzyersatztherapie ist gegenüber der oralen Therapie mit Galafold® deutlich aufwändiger, es muss alle 2 Wochen ein venöser Zugang, verbunden mit Schmerzen, gelegt werden, die Infusion nimmt mehrere Stunden in Anspruch. Meist ist ein tagesklinischer Aufenthalt oder ein Besuch beim Kinderarzt erforderlich, um die Enzyersatztherapie zu applizieren. Dies ist ein erheblicher Eingriff in den Alltag, nicht nur für den Patienten/die Patientin, sondern für die gesamte Familie. Insbesondere bei Schulkindern stellt dies eine Belastung dar. Es ist davon auszugehen, dass eine orale Therapie (sofern eine ‚amenable Mutation‘, d.h. Migalastat-sensitive Mutation, vorliegt) deutlich weniger belastend ist,</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
was die Therapiecompliance erhöhen sollte. Damit ließe sich ein früherer (auch präventiver) Therapiebeginn mit guter Compliance realisieren. Dies könnte erhebliche Auswirkungen auf das Outcome (und damit Folgekosten für das Gesundheitssystem) sowie die Lebensqualität haben, durch geringere zeitliche Belastung der berufstätigen Eltern ergäbe sich auch ein volkswirtschaftlicher Nutzen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

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>Anmerkung: In der Dossierbewertung wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als ‚mit Unsicherheit behaftet‘ angesehen, da die zitierte Quelle ohne Altersangabe ist (Statement Prof. Wanner, Literaturangabe 15. in der Dossierbewertung).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Prinzipiell handelt es sich um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, so dass die Prävalenz altersunabhängig ist.</p> <p>Die Patienten werden in Deutschland entweder aufgrund eines familiären Indexfalls oder aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert, gegenwärtig gibt es in Deutschland kein Neugeborenen-Massenscreening auf M. Fabry.</p> <p>Für die Therapie mit dem Chaperon Galafold® kommen nur mildere Verlaufsformen in Betracht, wo das Enzym Alpha-Galactosidase nicht gänzlich fehlt. Patienten/-innen mit milderem Verlauf zeigen unter Umständen erst später klinische Symptome, so dass die Erkrankung möglicherweise erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Insofern gehe ich davon aus, dass der Anteil an mit Galafold® behandelbaren Fabry-Patienten im jugendlichen Alter etwas</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Anibh Martin Das

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)
	geringer ist als bei erwachsenen Patienten, schätzungsweise liegt er bei 20-25% im Vergleich zu 30% bei erwachsenen Patienten.	
	<p>Anmerkung: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Aus meiner Erfahrung stimmen die Angabe des pU mit den Gegebenheiten im deutschen Versorgungsalltag überein. Auch die nicht behandelten Fabry-Patienten/Patientinnen bedürfen regelmäßiger Laborkontrollen sowie apparativer Verlaufskontrollen. Insofern sind diese Kosten nicht durch die Therapie verursacht.</p> <p>Lediglich die Bestimmung der Aktivität der Alpha-Galactosidase im Trockenblut 1-2 Mal jährlich kommt noch hinzu, um die Aktivierung des defekten Enzyms durch das Chaperon Galafold® zu objektivieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung von Migalastat nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

- 1) Germain DP et al. (2019) Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. Clin Genet 96: 107-117.
- 2) Ramaswami U (2010) Assessment of Renal Pathology and Dysfunction in Pediatric Patients with Fabry Disease. Clin J Am Soc Nephrol 5: 365-370.
- 3) Najafian B et al. (2012) Renal Complications of Fabry Disease in Children. Pediatr Nephrol 28: 679-687.

5.4 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	17. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Migalastat / Galafold
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

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 umfasste bisher die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α-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 α-Galaktosidase-A-Mangel, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.</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.</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 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>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

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:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2021
Stellungnahme zu	Migalastat (Galafold)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2021 eine Nutzenbewertung zu Migalastat (Galafold) von Amicus Therapeutics GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Migalastat ist zugelassen zur Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.</p> <p>Das neue Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Altersgruppe der Jugendlichen zwischen 12 bis < 16 Jahren. In der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden einarmigen Studie lediglich deskriptiv dargestellt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller sieht im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (u.a. eGFR, LVMi) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der</p>	<p>Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der einarmigen, unkontrollierten Studie AT1001-020, die ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Es wurden keine vergleichenden Studien vorgelegt.</p> <p>In der Studie AT1001-020 wurden patientenrelevante Endpunkte, 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 entsprechender 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Migalastat (D-727)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Januar 2022

von 15:49 Uhr bis 16:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Peceny

Frau Rogovic

Frau Glöckner

Frau Ristau

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen (MHH):**

Herr Prof. Dr. Das

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Kumpf

Herr Dr. Müller

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI):**

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung. Wir haben heute jedoch einen Marthontag und hängen ein bisschen im Zeitplan. – Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Allen, die neu dazugekommen sind, wünsche ich ein frohes und gutes neues Jahr. Wir sind jetzt beim Wirkstoff Migalastat, neues Anwendungsgebiet, Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, namentlich der Fachberatung Medizin, vom 1. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben die pharmazeutischen Unternehmer Amicus Therapeutics und Takeda Pharma, als klinischer Sachverständiger Professor Anibh Martin Das von der Medizinischen Hochschule Hannover sowie von den Verbänden der vfa und der BPI.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Amicus sind zugeschaltet Herr Dr. Peceny, Frau Rogovic, Frau Glöckner und Frau Ristau, von der Medizinischen Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Das, von Takeda Herr Kumpf und Herr Dr. Müller, für den vfa Herr Dr. Rasch sowie für den BPI Herr Dr. Wilken. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Wirkstoffes insgesamt einzugehen, und dann würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde starten. Wer macht das für den pU? – Frau Rogovic, bitte.

Frau Rogovic (Amicus): Vielen lieben Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, guten Tag aus München! Wir melden uns heute aus dem Büro. Mein Name ist Ana Rogovic. Ich bin Geschäftsführerin bei Amicus in Deutschland. Amicus ist ein Biotechnologieunternehmen, das sich zum Ziel gesetzt hat, Therapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Das letzte Mal, als wir beim G-BA vorsprechen durften, ging es um die Zulassung für Miglustat, die einzige orale Therapie für Patienten. Es war darüber zu diskutieren. Seitdem ist viel geschehen. Amicus hat ein weiteres Produkt im Orphan-Disease-Bereich im Zulassungsverfahren. Migalastat ist bereits in mehr als 40 Ländern zugelassen. Jedes Jahr kommen weitere Länder hinzu. Wir sind heute hier, um die Indikationserweiterung für Migalastat für Patienten mit Morbus Fabry in der Altersgruppe von 12 bis 16 Jahren zu besprechen. Dazu würde ich gleich an Dr. Peceny übergeben.

Zunächst möchte ich aber noch das Team vorstellen, mit dem Amicus heute anwesend ist. Das ist einerseits Herr Dr. Markus Peceny, Medical Director für Deutschland, Österreich und die Schweiz, Frau Birgit Glöckner, Associate Director Medical Affairs Deutschland, und Frau Michelle Ristau. Alle drei haben das Dossier vorbereitet und werden heute alle offenen Punkte ansprechen. Damit übergebe ich an Herrn Dr. Peceny.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

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 führen zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galaktosidase A, das für den Glycosphingolipidstoffwechsel benötigt wird. Die Verringerung der Galaktosidase-Aktivität führt zu einer Anhäufung von Glycosphingolipiden in den Zellen verschiedener Körperstrukturen und Organe. Das beginnt schon in der Kindheit. Es führt zunächst zu Beschwerden wie brennende Schmerzen an Händen und Füßen und gastrointestinales Symptomen, langfristig zu Organschäden mit letztendlich lebenslimitierenden Folgen, zu Nierenversagen, Kardiomyopathie und zerebrovaskulären Ereignissen. Die Krankheit geht

unbehandelt mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einher, bei Patientinnen um 10 bis 15 Jahre, bei Patienten sogar um circa 20 Jahre. Somit ist eine frühzeitige Therapie essenziell, um nicht nur die subjektiven Symptome zu behandeln und dadurch die Lebensqualität zu verbessern, sondern auch präventiv die Organstrukturen und -funktionen zu erhalten. Als Therapie bei jugendlichen Patienten steht einerseits Enzymersatztherapie zur Verfügung, die, alle zwei Wochen als Infusion verabreicht, das fehlende Enzym ersetzt, die mit einer erheblichen auch psychologischen Therapiebelastung einhergeht.

Als weitere Therapieoption steht nun das oral zu verabreichende Migalastat zur Verfügung. Der Wirkstoff Migalastat, Small Molecule, wird gezielt nur bei geeigneten Mutationen eingesetzt. Er hilft dem verbliebenen körpereigenen Enzym, besser zu funktionieren, indem er mutierte instabile Formen durch Bindung daran stabilisiert. Dadurch kann das Enzym in den Zellen besser in die Lysosomen weitergelangen und seiner Arbeit nachgehen und das angesammelte Krankheitssubstrat abbauen.

Die Wirksamkeit von Migalastat ist bei Erwachsenen insgesamt mindestens vergleichbar mit der Enzymersatztherapie mit unter anderem guter Wirksamkeit bezüglich Kardiomyopathie und einer niedrigen Rate an klinischen Fabry-Ereignissen. Migalastat hat ein hohes Verteilungsvolumen, was bei der Betroffenheit vieler Organe relevant ist.

Das Sicherheitsprofil von Migalastat ist sehr gut. Es traten seit Erstzulassung 2016 keine neuen Sicherheitssignale auf. In allen Studien wurden nur wenige Nebenwirkungen beschrieben, so auch in der Studie bei den jugendlichen Patienten. Die orale Einnahme von Migalastat ist einfach, unaufwendiger als eine Infusion, eine Stigmatisierung kann leichter vermieden werden, und es besteht keine zeitliche oder örtliche Abhängigkeit. Die Studie bei Jugendlichen zeigte in mehreren Fragebögen, die patientenrelevante Daten erfassen, positive Effekte von Migalastat bei den mit Fabry einhergehenden Schmerzen und gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall und Bauchschmerzen, ebenso bei der Lebensqualität insgesamt und deren physischen und psychosozialen Komponenten bei gleichzeitig sehr guter Sicherheit und Verträglichkeit.

Hintergrund der angeborenen, langfristig schwer beeinträchtigenden Fabry-Erkrankung, bei der die Grundlage der Organschäden schon im Kindesalter beginnt, ist die Erweiterung der Indikation von Migalastat für jüngere Patienten ein konsequenter Schritt, um nicht nur, wie in der vorgelegten Studie gezeigt, aktuelle Symptome zu behandeln, sondern auch langfristig zu einer Stabilisierung der Erkrankung beizutragen. Die orale Verabreichung von Migalastat stellt durch den Wegfall zweiwöchentlicher Infusionstermine insbesondere bei der vulnerablen Gruppe der Jugendlichen einen Vorteil dar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Peceny. – Herr Professor Dr. Das, Sie hatten in Ihrer Stellungnahme im Wesentlichen das ausgeführt, was Herr Peceny am Schluss vorgetragen hat. Sie hatten auf die Vorteile der oralen Gabe und die damit doch niedrigeren Belastungen insbesondere der jugendlichen Patientinnen und Patienten hingewiesen. Vielleicht könnten Sie drei, vier Takte dazu sagen, damit wir die Fragen gesammelt stellen können.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Ich denke, es ist wichtig, dass man möglichst früh mit der Therapie anfängt. Früher war es so, dass man längere Zeit gewartet hat, bis es zu ersten Symptomen kam. Dann hat man festgestellt, dass es einen Point of no Return gibt, wo es zu spät ist, mit der Behandlung anzufangen. Insofern ist es sehr vorteilhaft, dass man mit der Therapie jetzt früher anfangen kann. Auch wenn es noch keine Symptome gibt, hat man zum Beispiel in den Biopsaten der Niere gesehen, dass es schon zu Ablagerungen gekommen ist, ohne dass es klinische Symptome gegeben hat. Insofern macht eine frühzeitige Behandlung aus pathophysiologischer Sicht Sinn. Wie Herr Peceny schon ausführte, ist orale Therapie einfacher einzunehmen. Sie bedeutet zwar auch eine Einschränkung, ist aber deutlich weniger zeitaufwendig und interferiert deutlich weniger mit dem Alltag der Patienten und der gesamten Familien. Denn die Patienten müssen in die Klinik oder zum Hausarzt oder zum

Kinderarzt kommen, wo die Infusion erfolgt. Das ist schon ein erheblicher zeitlicher Aufwand. Zum Teil trägt das zur Stigmatisierung der Patienten bei. Gerade im jugendlichen Alter ist es mit der Therapie-Compliance oder -Adhärenz schwierig, wie auch andere Bereiche des Lebens in der Pubertät schwierig sind. Insofern ist es schon begrüßenswert, dass die neue Zulassung einen früheren Therapiebeginn möglich macht. Die orale Therapie ist nicht für alle Unterformen der Fabry-Patienten möglich. Bei wirklich schweren Formen ist es so, dass Galafold, das Chaperon, keine Wirkung entfaltet. Wenn das Enzym ganz fehlt, kann man nicht stabilisieren; dann muss man auf die Enzymersatztherapie i. v. zurückgreifen.

Es gab Zahlen aus einer Erhebung aus Würzburg zu den Erwachsenen. Das ist in etwa mit den Kindern vergleichbar, weil es eine genetische Erkrankung ist. Die Kinder, die mit Chaperon behandelt werden, haben meist einen milderen Verlauf. Es ist so, dass die Patienten zum Teil erst spät entdeckt werden, wenn es sich nicht um eine familiäre Erkrankung mit einem Indexfall handelt. Somit wird die Prävalenz aus meiner Sicht bei den Kindern etwas niedriger sein als in der Erwachsenenstudie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Das. – Frau Teupen, Patientenvertretung, erste Frage.

Frau Teupen: Schönen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine Frage zu den zwei relevanten, für uns wichtigen Morbiditätsendpunkten, die erhoben wurden, und zwar den Short FABPRO-GI and Pain Questionnaire und den FPHPQ. In der Nutzenbewertung durch die FB Med wurde dargelegt, dass die Operationalisierung nicht nachvollziehbar war. Sie haben Daten dazu nachgereicht, auch Responderanalysen des PedsQL. Vielleicht löst sich die Problematik auf, wenn Sie etwas zur Operationalisierung sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Ristau.

Frau Ristau (Amicus): Vielen Dank. – Erst einmal zum FABPRO-GI. Täglich wurden die Fragen aus dem sehr kurzen Fragebogen gestellt, der aus sechs verschiedenen Fragen bestand. Dazu wurde ein E-Diary geführt. Nachträglich wurde für jede Visite der 30 Tage ein Durchschnitt gebildet. Wir haben später für die Auswertung einen Gesamtscore gebildet, um eine bessere allgemeine Übersicht für den Change zur Baseline zu bilden. Dazu haben wir die Fragen 3 bis 6 zusammengefasst und die Differenzen zur Baseline dargestellt.

Beim FPHPQ gab es das Problem, dass sich die Skala verdreht hatte. Im SAP und im Paper ging es von 0 = nie bis 4 = immer. Das wurde in der Studie in Worten erhoben. Die Patienten wurden gefragt, wie die Symptome auftraten, und zwar nach Worten und nicht nach Zahlen. In den Daten kam es zur Umkodierung. Dementsprechend ist jetzt 5 = nie und 1 = immer bei uns gewesen. Generell hat das aber keinen Unterschied gemacht, weil die Gleichheit der Fragen und Antworten erhalten blieb. Dementsprechend ist unser Score so dargestellt, dass höhere Werte geringere Beschwerden darstellen. Es sind drei Scores gebildet worden, die zu dem Paper von Ramaswami passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ristau. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Es gab die Kritik, nach dem Short FABPRO-GI zu schauen, woher die Daten zu dem Bristol Stool Scale kamen. Vielleicht können Sie dazu noch einen Satz sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ristau.

Frau Ristau (Amicus): Wir haben in den Gesamtscore den Bristol Stool Score nicht eingepflegt, weil das eine sehr subjektive Wahrnehmung sein könnte. Inwiefern es als belastend empfunden wird, welcher von diesen Scores ... [Tonausfall].

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glöckner oder Herr Peceny, kann jemand von Ihnen weitermachen?

Frau Glöckner (Amicus): Ich kann es gerne übernehmen. Es sieht so aus, als habe Frau Ristau gerade Internetprobleme. – Die ersten beiden Fragen des Fragebogens zur Frequenz der Stuhlgänge und auch zur Konsistenz, die mit der Bristol Stool Scale erhoben werden, wurden nur orientierend miterfasst, aber nicht ausgewertet, weil sie keine robusten Daten für eine Auswertung bieten. Unser Fokus war, die Schwere der gastrointestinalen Symptome über den Studienzeitraum zu beurteilen. Dafür eigneten sich diese beiden Werte nicht besonders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glöckner. Haben Sie dazu noch Ergänzungen, Herr Peceny, oder ist jetzt alles gesagt?

Herr Dr. Peceny (Amicus): Es bleibt mir vielleicht noch zu ergänzen, dass es keine harten Kriterien gibt, welcher Art von Stuhlgangkonsistenz oder -frequenz besser oder schlechter ist. Das ist eine sehr subjektive Sache. Um das besser abbilden zu können, wurde zum Beispiel der PGI-C abgefragt, wo die Patienten das, was sie belastet, aus ihrer Sicht direkt beurteilen können, ob das mit Therapie besser oder schlechter geworden ist. Die Daten für Diarrhö, Verstopfung und Bauchschmerzen haben gut ausgesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?
(Frau Teupen: Ich denke, schon; vielen Dank!)

Frau Frank von der FB Med, bitte.

Frau Frank: Ich hätte zwei Nachfragen zum FABRY specific Pediatric Health and Pain Questionnaire, zum FPHPQ. Können Sie uns bitte die Skalenspannweite für die drei Subskalen des FPHPQ nennen?

Dann habe ich eine Rückfrage zur Responderauswertung. Da will ich wissen, ob die Responderauswertung beim FPHPQ genauso erfolgt ist wie beim PedsQL, das heißt, dass ein Patient als Responder gewertet wurde, sobald er einmalig die Responseschwelle von 15 Prozent erreichte. Bei einem fehlenden Messwert wurde der Patient als Non-Responder gewertet. Stimmt das so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Ristau ist wieder da.

Frau Ristau (Amicus): Mein Internet war kurz weg. – Ich fasse zusammen, weil ich womöglich nicht die ganze Frage mitbekommen habe. Das Erste, was ich gehört habe, war, wie die Responder vom FPHPQ definiert wurden. Wir haben bei allen unseren Respondern die Aussage gehabt, dass, wenn in dem gesamten Zeitraum eine Response eingetreten ist, es als Response gezählt wurde, nicht nur zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Die zweite Frage betraf die Skalenspannweite von FPHPQ? – Für die verschiedenen Unterskalen haben wir verschiedene Spannweiten. Für Schmerz in Verbindung mit Hitze und Anstrengung hatten wir 9 bis 45, genauso für Bauchschmerzen und Fatigue. Da der eine Score Schmerz in Verbindung mit Kälte nur 5 Items hatte, haben wir da 5 bis 25.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Frank, ist Ihre Frage beantwortet?
(Frau Frank: Ja, danke!)

Gibt es weitere Fragen, von den Bänken, von der Patientenvertretung? – Frau Ahrens von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Ich hätte eine Nachfrage an den klinischen Experten, an Professor Das. Könnten Sie vielleicht zu dem Krankheitsbild bei den Jugendlichen im Detail ausführen, ob es zu spontanen Verbesserungen kommen könnte oder ob es in dem Krankheitsbild immer nur eine progressive Verschlechterung gibt? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Das.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Zu Verbesserungen kommt es nicht. Das Krankheitsbild schwankt und variiert natürlich mit der Zeit. Viele Patienten im jugendlichen Alter sind sehr stabil und zeigen noch keine große Progredienz. Aber es gibt eine ganz große Spannweite. Wie Sie wissen, ist es eine Multisystemerkrankung. Es können zunächst ganz unterschiedliche Organe im Vordergrund stehen, die Niere oder das Herz, die Schmerzen oder gastrointestinale Symptome. Es gibt also keinen uniformen Verlauf. Das kann sehr variabel sein. Mit deutlichen Verbesserungen kann man nicht rechnen. Der Verlauf kann ein bisschen undulieren, aber es kommt nicht zu einer substanziellen Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Frau Ahrens?

(Frau Dr. Ahrens: Ja, vielen Dank, das war sehr deutlich!)

Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte eine kurze Frage an den Sachverständigen zum Stellenwert von eGFR und dem LVMi. Können Sie dazu kurz etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mit „Sachverständiger“ meinen Sie Herrn Professor Das?

(Frau Teupen: Genau!)

Herr Das, bitte.

Herr Prof. Dr. Das (MHH): Wie gesagt, das Krankheitsbild ist sehr variabel. Als Multisystemerkrankung können verschiedene Organe im Vordergrund stehen. Es gibt Patienten, die gar keine Herzbeteiligung haben, zumindest anfangs, wo der Linksventrikuläre Index keine große Rolle spielt. Aber bei den Patienten, die eine Herzbeteiligung haben, ist das ein wichtiger Parameter. Es ist, wie ich schon sagte, kein uniformer Verlauf. Es können unterschiedliche Organe im Vordergrund stehen. Wenn die Niere im Vordergrund steht, ist GFR ein wichtiger Parameter. Wie gesagt, es gibt auch Patienten, die zumindest in der Anfangsphase keine Nierenbeteiligung haben. Somit wäre es nicht sehr aussagekräftig, diesen Parameter alleine anzuschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, okay?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Keine weiteren Fragen? – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, falls es gewünscht ist, auf wichtige Gesichtspunkte, die sich jetzt ergeben haben, einzugehen. Wer macht das? – Herr Peceny.

Herr Dr. Peceny (Amicus): Sehr geehrter Professor Hecken, sehr geehrte Anwesende, danke für die Gelegenheit, die Daten von Migalastat bei Jugendlichen hier zu erörtern. Wir hoffen, in der Diskussion und in der Stellungnahme unter anderem Unklarheiten hinsichtlich der Erfassung und Auswertung der einzelnen Fragebögen beseitigt zu haben. Hier können die erhobenen Werte in der Bewertung ebenfalls Berücksichtigung finden. Der Seltenheit der Erkrankung und den Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Prüfungen in der Pädiatrie steht mit Migalastat die erste orale Therapie für die Behandlung von Morbus Fabry für jugendliche Patienten zur Verfügung. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist wichtig, um die langfristig drohenden Organschäden zu vermeiden. Wir sind der Ansicht, dass die Ausdehnung der Indikation von Migalastat auf Jugendliche als wirksame, sichere und gut verträgliche Therapie eine wertvolle Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten bei Morbus Fabry darstellt. Die orale Anwendung ist vorteilhaft. – Vielen Dank, auf Wiedersehen, und bleiben Sie gesund!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Peceny. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unserer Bewertung selbstverständlich berücksichtigen.

Wir beenden damit diese Anhörung. Einen schönen Tag noch – obwohl es schon dunkel wird – an diejenigen, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 16:14 Uhr