

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff 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 Marathontag 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 gastrointestinalen 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 Enzyersatztherapie 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 ondulieren, 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