

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Migalastat (D-967)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 8. Januar 2024  
von 16:30 Uhr bis 17:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Peceny

Herr Dr. Hachmeister

Frau Rogovic

Frau Struck

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Chiesi GmbH:**

Frau Dr. Weselmann

Frau Dr. Mandler

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

Herr Dr. Edigkauer (nicht zugeschaltet)

Herr Dr. Möcker

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

Herr Bussilliat



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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Peceny (Amicus):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Morbus Fabry ist eine seltene, angeborene und lebenslang fortschreitende Speichererkrankung, die sowohl Männer als auch Frauen betrifft. Mutationen im GLA-Gen auf dem X-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Herr Dr. Telschow: Okay, danke!)

Frau Nink, Sie wollten noch einen zweiten Komplex ansprechen.

**Frau Nink:** Wo wir schon bei den nachgereichten Analysen sind, hätte ich eine Nachfrage zu den Auswertungen, die es zu den patientenberichteten Endpunkten gab, konkret zum BPI SF wie auch zum SF-36. Ich muss vielleicht eine kurze Vorbemerkung machen. Wir haben eine relativ kleine Studie. Im Vergleichsarm mit der Enzyersatztherapie haben wir nur 21 Patientinnen und Patienten. Da fehlen drei Patientinnen und Patienten, die sehr früh aus der Studie ausgestiegen sind. Jede Patientin oder jeder Patient, die in der Auswertung verlorengelassen, macht in dieser kleinen Studie knapp 5 Prozent der Daten aus. Das muss man sich vor Augen führen. Drei Leute fehlen uns bereits, das heißt, wir haben regelhaft nur 18 von den 21 Patientinnen und Patienten in der Auswertung. Das haben wir auch beschrieben. Die Nachfrage jetzt konkret zu den Responderanalysen, die Sie vorgelegt haben, ist, dass wir Diskrepanzen zwischen den Patientinnen und Patienten haben, die in die Responderanalysen eingegangen sind, und der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die wir in den stetigen Analysen gesehen haben. Wir haben beispielsweise beim SF-36 in den stetigen Analysen in dem einen Arm 31 Patientinnen und Patienten und im anderen 16. Bei den Responderanalysen sind es aber nicht 31, sondern 34, und nicht 16, sondern 18. Beim BPI SF gibt es ebenfalls Unterschiede. Wie

kommt das zustande? Wir konnten uns nicht erklären, warum unterschiedliche Anzahlen an Patientinnen und Patienten in die verschiedenen Analysen eingehen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Frau Dr. Kunz: Vielen Dank!)



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

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

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

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

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

(Frau Nink: Danke!)

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

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

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

Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 17:03 Uhr