

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Migalastat (Galafold™)

Amicus Therapeutics

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ERT/EET	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL-3	Globotriaosylceramid
<i>GLA</i> -Gen	Gen für das Enzym α -Galaktosidase A
α -GAL A	α -Galaktosidase A
IRR	infusionsbedingten Reaktionen
ZVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amicus Therapeutics GmbH
Anschrift:	Willy-Brandt-Platz 3 81829 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Dieter Götte
Position:	Director Medical Affairs
Adresse:	Willy-Brandt-Platz 3 81829 München
Telefon:	+49 89 2488 798 11
Fax:	+49 89 2488 798 99
E-Mail:	dgoette@amicusrx.com

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amicus Therapeutics UK Ltd
Anschrift:	Amicus Therapeutics UK Ltd, Phoenix House, Oxford Road, Tatling End, Gerrards Cross, Buckinghamshire SL9 7AP Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Migalastat
Handelsname:	Galafold™
ATC-Code:	Wurde noch nicht zugewiesen

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Migalastat ist ein oral einzunehmendes pharmakologisches Chaperon („Faltungshelfer“) mit Wirkung auf das Enzym α -Galaktosidase A (α -GAL A). Bei Patienten mit der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Fabry kommt es aufgrund von Mutationen im *GLA*-Gen zu einem Mangel dieses Enzyms, welcher im typischen Fall zu einer Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) in zahlreichen Organen des Körpers führt. Die Wirkweise von Migalastat beruht auf einer selektiven Bindung mit den aktiven Zentren bestimmter mutierter Formen des Enzyms. Durch Wiederherstellung der α -GAL A-Aktivität durch Migalastat kann GL-3 wieder abgebaut und damit seine zellschädigende Wirkung nachhaltig verringert werden.

Migalastat ist „first in class“. Bisher verfügbare Präparate behandeln Patienten, indem das defizitäre Enzym α -Galaktosidase A durch ein gentechnologisch hergestelltes menschliches Protein des mutierten Enzyms ersetzt wird (Enzymersatztherapie, ERT). Die entsprechenden Produkte enthalten die Substanzen Agalsidase Alfa (Replagal®) oder Agalsidase Beta (Fabrazyme®).

Ein entscheidender Unterschied zwischen den Behandlungsansätzen ist, dass Migalastat als Chaperon den mutierten Enzymformen zu ihrer natürlichen Wirkweise verhilft und aufgrund der oralen Einnahme alle zwei Tage eine kontinuierliche Enzymaktivität erreichen kann, während die Agalsidase-Präparate im Zwei-Wochen-Rhythmus intravenös verabreicht werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).	27.05.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation im <i>GLA</i> -Gen	keine Festlegung aufgrund des Orphan Drug-Status

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Migalastat (Galafold™) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Das Medikament hat am 22.05.2006 eine Orphan Designation für die genannte Indikation erhalten (EU/3/06/368). Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [2, vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2]. Dieses Ausmaß wird abgeleitet aus den Studiendaten, die im Zulassungsverfahren herangezogen wurden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten (AT1001-11, Migalastat vs. Placebo) und der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie (AT1001-12, Migalastat vs. *Enzyme Replacement Therapy* (ERT)) dargestellt.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkt		Studie	Migalastat	Vergleichstherapie
Todesfälle		011 u. 012: -		
GL-3-Inklusionen (ml/min/1,73 m²)	011	LS MW (SE) 0–6 M.	-0,224 (0,0782)	0,106 (0,0883)
			Differenz LS MW: -0,3 [-0,6, -0,1], p = 0,0078	
		MW (SD) 0-12 M.,	-0,239 (0,4997)	-0,243 (0,4038)
		LS MW 6–12 M. Placebo-Mig.		-0,320 [-0,5719, -0,0677], p = 0,014
mGFR_{iohexol} (ml/min/1,73 m²)	011	Änderung LS MW (SE) 0-6 M.	-6,612 (3,4659)	-0,255 (3,9324)
			-6,4, [-16,8, 4,0], p = 0,2241	
		Jährliche Änderung LS MW (SE) 0-6 M.	-12,892 (6,7552)	-1,313 (7,6901)
		-11,6, [-31,9, 8,7], p = 0,2563		
		Änderung und jährliche Änderung MW (SD) 0-12 M.	-7,12 (20,693) -7,10 (20,685)	0,78 (9,724) 0,81 (9,795)
	012	Jährliche Änderung LS MW (SE) 0-18 M.	-4,354 (1,6381), [-7,651, 1,056]	-3,238 (2,2712), [-7,809, 1,334]
		Differenz LS MW: -1,116, (2,794), [-6,740, 4,508], p = 0,6915		
Kombinierter	Kardial	012 18 M.,	mind. 1 Ereignis	2 (5,9)
				3 (16,7)
			RR: 0,35, [0,06, 1,92], p = 0,3265	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Studie		Migalastat	Vergleichstherapie
Endpunkt	Renal	n (%)	mind. 1 Ereignis	8 (23,5)	6 (33,3)
				RR: 0,71, [0,29, 1,72], p = 0,5191	
	Zerebrovaskulär		mind. 1 Ereignis	0 (0)	1 (5,6)
				RR: N/A, [N/A], p = 0,3462	
	Zusammengefasst		mind. 1 Ereignis	10 (29), [14,1, 44,7]	8 (44), [21,5, 67,4]
				RR: 0,66, 95 %-KI [0,32, 1,38], p = 0,3618	
LVMi (g/m ²)		011	LS MW (SE) 0- 6 M.	0,802 (1,5438)	-1,486 (1,9345)
				2,288, [-2,749, 7,325], p = 0,3636	
		012	MW (SD) 0-18 M.	-6,578 (12,0817), [-11,010, -2,146], p = 0,0206	-2,015 (14,8569), [-10,993, 6,963], p = 0,8518
				Differenz MW: -4,423, [-14,533, 5,686], p = 0,3683	
			MW (SD) 0-18 M., mit LVH zu 0 M.	-8,406 (10,6704), [-15,689, 2,564]	4,496 (20,4531), [-10,710, 18,433]
				Differenz MW: -10,425 [-28,864, 8,015], p = 0,2416	
Plasma-Lyso-Gb-3 (nmol/L)		011	LS MW (SE) 0-6 M.	-10,58 (2,2919)	0,83 (2,7044)
				Differenz LS MW: -11,41, [-18,7, -4,1], p = 0,0033	
		012	MW (SD) Ph. 2 zu 1 für Placebo-Mig.		-16,06 (28,17), [-33,06, 0,93] p = 0,0105
				MW (SD) 0-18 M.	1,728 (5,5332), [-0,301, 3,758]
			Differenz der MW: 3,654, [0,272, 7,037], p = 0,6372		
			α-GAL A-Aktivität (nmol/h/mg)	011	MW (SD) 0-6 M., Mig. vs. Placebo
Veränderung 6 zu 12 M.	1,176 (2,1582), [-1,504, 3,856], p = 0,2900	3,602 (3,5439), [0,878, 6,326], p = 0,0158			
012	MW (SD) 0-18 M.	5,393 (4,5975), [2,738, 8,047]		-0,437 (1,4295), [-1,759, 0,885]	
Schmerzerleben	011	MW (SD) 0	1,685 (1,8300), [0,961, 2,409]	2,170 (2,2379), [1,178, 3,163]	
		MW (SD) 0-6 M., Mig. vs. Placebo	0,602 (1,8440), [-0,128, 1,331],	0,275 (1,9767), [-0,650, 1,200],	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie
		p = 0,1018	p = 0,5412
		Differenz LS MW: 0,443, [-0,425, 1,311]	
	012	MW (SD) 0-18 M.	0,15 (2,065), [-0,566, 0,875]
			-0,19 (1,527), [-0,976, 0,594]
Gastrointestinale Gesundheit	011	LS MW (SE) 0- 6 M., Diarrhö	-0,3 (0,14)
			0,2 (0,18)
	Differenz LS MW: -0,5, [-1,0, -0,1], p = 0,0264		
	LS MW 0- 6 M., Reflux, Symptome zu Beginn	-0,6	0,6
Differenz LS MW: -1,2, [-2,4, -0,0], p = 0,0465			
Lebensqualität	011	MW (SD) 0-6 M., Mig. vs. Placebo	PCS: 0,195 (5,2911)
			MCS: -0,686 (11,3245)
			PCS: -1,657 (6,3086)
		MCS: 2,059 (11,8797)	
	Differenz LS MW: PCS: 1,604, [-1,601, 4,808], p = 0,3189 MCS: -0,427, [-5,956, 5,102], p = 0,8770		
		MW (SD) 0-24 M.	Vitalität: 4,031 (6,8569), [0,072, 7,990] Allgemeine Gesundheit: 4,532 (7,8154), [0,204, 8,860]
012	MW (SD) 0-18 M.	PCS: 0,96 (5,349), [-0,999, 2,925]	
		MCS: 0,08 (9,171), [-3,287, 3,441]	
		PCS: -1,92 (8,918), [-6,677, 2,827]	
	MCS: -0,41 (7,269), [-4,279, 3,468]		
Differenz LS MW: PCS: 4,162, [-0,098, 8,421], p = 0,0552 MCS: 0,371, [-4,831, 5,574], p = 0,8864			
UE (n (%))	011	M. 1-6	31 (91,2)
			30 (90,9)
	p = 0,9516, RR = 1,00, [0,86, 1,17]		
	M. 6-12	26 (79)	24 (80)
		p = 1,0000, RR = 0,98, [0,77, 1,27]	
	012	M. 1-18	34 (94,4)
p = 1,0000, RR = 0,99, [0,88, 1,12]			
SUE (n (%))	011	M. 1-6	2 (5,9)
			4 (12,1)
	p = 0,4275, RR = 0,49, [0,10, 2,47]		
	M. 6-12	3 (9,1)	2 (6,7)
		p = 1,0000, RR = 1,36, [0,24, 7,61]	
	012	M. 1-18	7 (19,4)
p = 0,3399, RR = 0,58, [0,24, 1,43]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie		Migalastat	Vergleichstherapie
Therapieabbrüche aufgrund von UE (n (%))	011	M. 1-6	0 (0)	1 (3)
		p = 0,4925, RR = N/A, [N/A]		
	M. 6-12	1 (3)	0 (0)	
		p = 1,0000, RR = N/A, [N/A]		
	012	M. 1-18	0 (0)	0 (0)
p = N/A, RR = N/A, [N/A]				

(LS) MW = (Least Squares) Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, 95 %-KI []= Konfidenzintervall, N/A = not available (nicht verfügbar), RR = relatives Risiko

M. = Monat, Mig. = Migalastat, GL3 = Globotriaosylceramid, mGFR = measured glomeruläre Filtrationsrate, ERT = Enzymersatztherapie, ECHO = Echokardiographie, LVMi = linksventrikulärer Masseindex, LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie, Plasma-Lyso-Gb-3 = (gelöstes) Globotriaosylsphingosin, α -GAL A = α -Galaktosidase A, PCS = Physische Summenskala, MCS = Mentale Summenskala, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, 0 M. = Baseline

Studiendesign:

011, Phase 1: Migalastat vs. Placebo; Phase 2: Nach 6 Monaten Wechsel von Placebo zu Migalastat; OLE: Weiterbehandlung aller Patienten mit Migalastat

012: ERT-vorbehandelte Patienten, die in die Therapiearme Migalastat und ERT randomisiert wurden

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation im <i>GLA</i> -Gen	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat wird gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA als gering eingestuft. Es zeigt sich über die Zulassungsstudien ein durchweg positiver Effekt von Migalastat bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation (international als *amenable* Mutationen bezeichnet) aufweisen. Konkret zeigen sich sowohl anwendungsbedingte als auch wirkungsspezifische und patientenrelevante Vorteile einer Migalastat-Therapie.

Gegenüber einer Therapie mit ERT besitzt Migalastat den Vorteil der oralen Verabreichung, womit eine lebenslange Infusionstherapie mit ihren assoziierten infusionsbedingten Reaktionen bzw. Infektionen sowie diversen Einschränkungen des Alltags vermieden werden können. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von der Fabry-Erkrankung beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten.

In den vorgelegten klinischen Studien wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat in verschiedenen mit Morbidität und Mortalität der Erkrankung assoziierten Organsystemen offenkundig. Durch die wiederhergestellte Funktion des Enzyms α -GAL A werden die krankheitsspezifischen Ablagerungen wie GL-3-Inklusionen in der Niere unter Migalastat im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Diese Ablagerungen sind Ursache der vielfältigen Symptome mit Beteiligung mehrerer Organsysteme.

Bei Fortschreiten der Fabry-Erkrankung wird zunehmend eine Beeinträchtigung der renalen Funktion festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Patienten schneller abfallen als im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen. Daher ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung. Hier zeigt Migalastat über alle Auswertungen der GFR-Endpunkte einen Vorteil für die Fabry-Patienten gegenüber unbehandelten Patienten. Im Gegensatz zu unbehandelten Patienten kann die Nierenfunktion unter Migalastat stabil erhalten werden. Das Niveau liegt dabei im Rahmen der normalen altersbedingten Abnahme gesunder Individuen.

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod. Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMi im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an, wohingegen eine Reduktion des LVMi mit einer Verbesserung der gesundheitlichen Folgen (LVH) korreliert. Verglichen mit der ERT besitzt Migalastat das Potenzial, die Herzfunktion über eine signifikante Verringerung des LVMi positiv zu beeinflussen. Zusätzlich zeigt sich eine geringere Frequenz kardialer, renaler und zerebrovaskulärer Ereignisse unter Migalastat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisher einzigen Beobachtungen, die doppelblind- und Placebo-kontrolliert einen positiven Effekt auf gastrointestinale Symptome bei der Fabry-Erkrankung zeigen, werden mit Migalastat erzielt. Die Symptome der Patienten verbesserten sich signifikant für die Subskalen Diarrhö und Verdauungsstörungen. Damit erreichen Patienten bezüglich der Morbidität eine relevante Verbesserung. Der Wirkstoff Migalastat wird auf Basis aller vorliegenden Daten zudem als sicher und gut verträglich eingeschätzt.

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten im Vergleich zu den bei der Zulassung berücksichtigten Komparatoren (Placebo und ERT) sowie dem natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als gering einzustufen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbare, lysosomale Speicherkrankheit, die auf einem Mangel an funktionsfähiger α -Galaktosidase A beruht. Klassische Fabry-Symptome umfassen Schmerzen, Angiokeratome, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle. Dabei steigt die Zahl der beteiligten Organsysteme progressiv mit dem Alter der Patienten.

Die Erkrankung kann durch eine Vielzahl genetischer Mutationen im *GLA*-Gen verursacht werden. Die Anwendung von Migalastat setzt das Vorliegen bestimmter Mutationen voraus, bei denen sich das Enzym α -Galaktosidase A in einem Zellaussay als sensitiv gegenüber Migalastat erweist. Die Patienten besitzen somit eine auf die Behandlung mit Migalastat ansprechende Mutation (international auch als *amenable* bezeichnet).

Morbus Fabry tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei Männer früher und häufiger erkranken. Es gibt jedoch eine breite Variabilität des Schweregrades und des Lebensalters, in dem die Symptome auftreten. Klassisch betroffen sind Jungen und Männer, bei denen keine residuale Aktivität der α -Galaktosidase-A vorliegt. Im Vergleich dazu haben Frauen meistens einen leichteren Krankheitsverlauf, aber auch schwere Verlaufsformen sind bei ihnen beobachtet worden. Durchschnittlich sinkt die Lebenserwartung von Männern um 20 Jahre und von Frauen um 10–15 Jahre im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung.

Aufgrund der Variabilität der Erkrankung und einer Vielzahl an möglichen Fehldiagnosen wird die Diagnose häufig verspätet gestellt. Unbehandelt führt die Fabry-Erkrankung mit der Zeit zu multiplem Organversagen und frühzeitigem Tod.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei der ERT, der bisher einzigen Option für Fabry-Patienten, wird dem Patienten eine rekombinante α -Galaktosidase A verabreicht, um die enzymatische Aktivität wieder herzustellen. Insgesamt liegen nur wenige Daten aus Placebo-kontrollierten Studien vor. Die ERT wird lebenslang, alle zwei Wochen in Form einer intravenösen Infusion, durchgeführt, was für die Patienten und ihre Familien bezüglich Darreichungsform und Häufigkeit eine erhebliche Belastung darstellt.

Jedes rekombinant verabreichte Protein kann bei Patienten eine Immunogenitätsreaktion hervorrufen. Im einfachsten Fall neutralisieren IgG-Antikörper dabei die Wirkung des Proteins. Es kann jedoch auch zu Kreuzreaktionen mit anaphylaktischem Schock kommen. Eine häufige Nebenwirkung bei ERT sind die infusionsbedingten Reaktionen (IRR). Zusätzlich sind intravenöse ERT-Infusionen mit einem Infektionsrisiko assoziiert.

Migalastat ist ein oral einzunehmendes pharmakologisches Chaperon („Faltungshelfer“) mit Wirkung auf das Enzym α -Galaktosidase A. Den Fabry-Patienten steht damit eine Therapieoption zur Verfügung, durch die Limitationen der ERT wie z. B. die i. v. Gabe, die IRR sowie eine mögliche Immunogenitätsreaktionen umgangen werden können.

Aufgrund der kleinen Molekülstruktur kann ein höheres Verteilungsvolumen erreicht werden, welches zu einer Verbesserung der α -Gal A-Aktivität in verschiedenen Organen und Geweben führt. Darüber hinaus bietet die orale Einnahme von Migalastat an jedem zweiten Tag eine konsistentere α -Gal A-Aktivität für die Lysosomen und ähnelt so eher der natürlichen Enzymfunktion als die intravenöse Gabe von ERT jede zweite Woche.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche Morbus Fabry-Patienten mit einer <i>amenable</i> Mutation des <i>GLA</i> -Gens	256 (20 bis 491)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit Morbus Fabry	Erwachsene und Jugendliche Morbus Fabry-Patienten mit einer <i>amenable</i> Mutation des <i>GLA</i> -Gens	Geringer Zusatznutzen	256 (20 bis 491)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene und Jugendliche Morbus Fabry-Patienten mit einer amenable Mutation des GLA-Gens	272 702,45	5 454 049,00 bis 133 896 902,95

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5 454 049,00 bis 133 896 902,95

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit Morbus Fabry	Erwachsene und Jugendliche Morbus Fabry-Patienten mit einer amenable Mutation des GLA-Gens	272 702,45	5 454 049,00 bis 133 896 902,95

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
5 454 049,00 bis 133 896 902,95

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	trifft nicht zu	-	-	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Galafold™ sollte von Fachärzten initiiert und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Morbus Fabry haben. Galafold™ ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzyersatztherapie (EET) vorgesehen.

Das empfohlene Dosierungsschema bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 16 Jahren und älter besteht aus einmal 123 mg Migalastat (1 Kapsel) an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit.

Galafold™ sollte nicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die Galafold™-Einnahme am nächsten Dosierungstag zur üblichen Tageszeit fortsetzen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galafold™ bei Kindern im Alter von 0 bis 15 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es sind keine auf dem Alter basierenden Dosisanpassungen erforderlich.

Die Anwendung von Galafold™ wird bei Patienten mit Morbus Fabry Patienten oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die eine geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² aufweisen, nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Galafold™ erforderlich.

Da sich die Galafold™-Aufnahme durch die Einnahme mit Nahrungsmitteln um ca. 40 % verringert, sollte es nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Galafold™ sollte jeden zweiten Tag zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, um einen optimalen Nutzen für den Patienten sicherzustellen.

Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken.

Es wird empfohlen, bei Patienten, die eine Behandlung mit Migalastat begonnen haben oder darauf umgestellt wurden, die Nierenfunktion, echokardiographische Parameter und biochemische Marker (alle 6 Monate) regelmäßig zu überprüfen. Im Falle einer deutlichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinischen Verschlechterung sollten weitere klinische Bewertungen oder ein Beenden der Behandlung mit Galafold™ in Erwägung gezogen werden.

Galafold™ ist nicht zur Anwendung bei Patienten mit nicht auf die Behandlung ansprechenden Mutationen indiziert.

Es wurde kein Rückgang der Proteinurie bei mit Galafold™ behandelten Patienten beobachtet.

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Migalastat kein Induktor von CYP1A2, 2B6 oder 3A4. Darüber hinaus ist Migalastat kein Inhibitor oder Substrat von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4/5. Migalastat ist weder ein Substrat für MDR1 oder BCRP, noch ein Inhibitor der humanen Effluxtransporter BCRP, MDR1 oder BSEP. Außerdem ist Migalastat kein Substrat für MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 oder OCT2 und auch kein Inhibitor der humanen Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 oder MATE2-K.

Die Anwendung von Galafold™ bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Die Anwendung von Galafold™ während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Galafold™ in die menschliche Muttermilch übergeht. Migalastat konnte jedoch in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen werden.

Die Auswirkung von Galafold™ auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Unter allen beurteilten Dosierungen wurde bei männlichen Ratten eine vorübergehende, jedoch vollständig reversible Unfruchtbarkeit mit Migalastat assoziiert. Eine vollständige Reversibilität wurde 4 Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden präklinisch nach der Behandlung mit anderen Iminozuckern festgestellt. Galafold™ beeinflusste nicht die Fertilität weiblicher Ratten.

Galafold™ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerzen, dieser trat bei ungefähr 10 % der Patienten, die Galafold™ erhielten, auf.

Im Fall einer Überdosierung wird eine allgemeine medizinische Versorgung empfohlen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die jeweils unter Galafold™-Dosierungen von bis zu 1250 mg und 2000 mg beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Benommenheit.