

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Migalastat (Galafold™)*

Amicus Therapeutics

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.05.2016

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	9
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	9

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1 Strukturformel von Migalastat-HCl.....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
$\alpha$	alpha
$\alpha$ GAL A	$\alpha$ -Galaktosidase A
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ERT/EET	<i>Enzyme Replacement Therapy</i> , Enzyzersatztherapie
GL-3	Globotriaosylceramid
HCl	Hydrochlorid
IgG	Immunglobulin G
L	Liter
LSD	<i>Lysosomal Storage Disease</i> , lysosomale Speicherkrankheit
p-Gp	para-Glycoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
z. B.	zum Beispiel
%	Prozent
>	mehr als / größer als

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Migalastat
<b>Handelsname:</b>	Galafold <sup>TM</sup>
<b>ATC-Code:</b>	Wurde noch nicht zugewiesen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11605338	EU/1/15/1082/001	123 mg	14 Stück N2

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Migalastat ist ein oral einzunehmendes pharmakologisches Chaperon („Faltungshelfer“) mit Wirkung auf das Enzym  $\alpha$ -Galaktosidase A ( $\alpha$ -GAL A). Bei Patienten mit der lysosomalen Speicherkrankheit (LSD) Morbus Fabry kommt es aufgrund von Mutationen zum Mangel dieses Enzyms, welcher im typischen Fall zu einer Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) in zahlreichen Organen des Körpers führt [1]. Die Wirkweise von Migalastat beruht auf einer selektiven Bindung mit den aktiven Zentren bestimmter mutierter Formen des Enzyms [2]. Es folgt eine erhöhte  $\alpha$ -GAL A-Aktivität, so dass der Abbau diverser Substrate, u. a. des zellschädigenden Globotriaosylceramids (GL-3) und anderer Glycosphingolipide, teilweise wieder hergestellt wird [3]. Die Abbildung 2-1 zeigt die Strukturformel des Salzes Migalastat-Hydrochlorid (Migalastat-HCl).

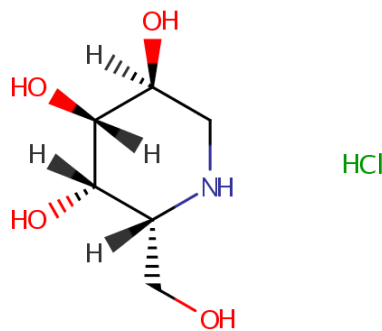


Abbildung 2-1 Strukturformel von Migalastat-HCl

Quelle: [4]

Es wird angenommen, dass Migalastat als Faltungshelfer sowohl die Stabilität und den richtigen Aufbau des mutierten Enzyms fördert als auch den Transport des Enzyms vom Endoplasmatischen Retikulum (ER) zu den Lysosomen unterstützt [5; 2]. Durch die Einnahme von Migalastat kann GL-3 wieder abgebaut und damit seine zellschädigende Wirkung nachhaltig verringert werden. [6; 2]

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Migalastat hat in pharmakokinetischen Untersuchungen mit 25–675 mg Migalastat oral eingenommen ein großes Verteilungsvolumen von 77–133 L gezeigt. Dies deutet darauf hin, dass es gut in alle Gewebe des Körpers eindringt, um dort seine angestrebte Wirkung zu entfalten. Die Biotransformation des Wirkstoffes ist unabhängig von p-Glycoprotein (p-Gp) und scheint keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Enzymen zu haben, was darauf schließen lässt, dass es keine Wechselwirkungen mit anderen CYP-450-Substraten hat. [2]

Die Anwendung des Chaperons Migalastat setzt das Vorliegen ganz bestimmter mutierter Formen der  $\alpha$ -Galaktosidase A voraus, deren Gene Mutationen aufweisen, die als *amenable* klassifiziert werden. Nur bei Vorliegen von *amenable* Mutationen ist ein Ansprechen auf die Migalastat-Behandlung beobachtet worden. Biochemische Untersuchungen haben zur Identifikation von 230 *amenable mutations* aus den aktuell über 800 Mutationen geführt, die einem Morbus Fabry zugrunde liegen können. [2]

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Migalastat ist ‚first in class‘. Es ist das erste oral einzunehmende Präparat für den Morbus Fabry [1; 6].

Bisher verfügbare Präparate behandeln Patienten, indem das defizitäre Enzym  $\alpha$ -Galaktosidase A ersetzt wird (Enzymersatztherapie, ERT). Die entsprechenden Produkte enthalten Agalsidase Alfa (Replagal<sup>®</sup>) oder Agalsidase Beta (Fabrazyme<sup>®</sup>). Diese Substanzen stellen gentechnologisch hergestellte menschliche Proteine des mutierten Enzyms dar [7; 8].

Die Wirkstoffe für die ERT müssen alle zwei Wochen unter Aufsicht eines Arztes infundiert werden, der über Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Morbus Fabry oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen verfügt. Diese Art der Therapie geht naturgemäß mit einer hohen Zahl von infusionsbedingten Nebenwirkungen einher, die häufig zusätzlich behandelt werden müssen. Außerdem entwickeln mehr als 80 % der Patienten IgG-Antikörper gegen Agalsidase Beta, was mit einer Minderung der Wirkung einhergeht [1; 7; 8].

Ein entscheidender Unterschied zwischen den Behandlungsansätzen ist, dass Migalastat als Chaperon den mutierten (krankhaften) Enzymformen zu ihrer natürlichen Wirkweise verhilft und aufgrund der Einnahme alle zwei Tage eine konsistente Enzymaktivität erreichen kann, während die Infusion der Agalsidase-Präparate im Zwei-Wochen-Rhythmus vorgenommen wird [6].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das*



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quellen der Information sind die Fachinformation von Migalastat [9] sowie die Orphan Drug Designation der EMA [10].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Galafold<sup>TM</sup> ist die Hauptgrundlage, die Recherche in PubMed ergab weitere Publikationen zum Wirkmechanismus von Migalastat. Die Beschreibung der Enzyersatztherapien wurde mittels Fachinformationen und deutscher Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry vorgenommen. Die Recherchen wurden am 20.10.2015 vorgenommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2013. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/134*.
2. Amicus Therapeutics UK Ltd 2016. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
3. Giugliani, R., Waldek, S., Germain, D. P., Nicholls, K., Bichet, D. G., Simosky, J. K., Bragat, A. C., Castelli, J. P., Benjamin, E. R. & Boudes, P. F. 2013. A Phase 2 study of migalastat hydrochloride in females with Fabry disease: selection of population, safety and pharmacodynamic effects. *Mol Genet Metab*, 109, 86-92.
4. DrugBank Version 4.3 2015. *Datenbankeintrag für Migalastat* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB05018>.
5. Benjamin, E. R., Flanagan, J. J., Schilling, A., Chang, H. H., Agarwal, L., Katz, E., Wu, X., Pine, C., Wustman, B., Desnick, R. J., Lockhart, D. J. & Valenzano, K. J. 2009. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inherit Metab Dis*, 32, 424-40.
6. Germain, D., Hughes, D., Nicholls, K., Bichet, D., Giugliani, R., Wilcox, W., Feliciani, C., Shankar, S., Ezgu, F., Amartino, H., Bratkovic, D., Feldt-Rasmussen, U., Nedd, K., Sharef El Din, U., Lourenco, C., Banikazemi, M., Charrow, J., Dasouki, M., Finegold, D., Giraldo, P., Goker-Alpan, O., Lango, N., Scott, R., Torra, R., Tuffaha, A., Jovanovic, A., Waldek, S., Packman, S., Benjamin, E., Castelli, J., Johnson, F., Kirk, J., Skuban, N., Yu, J., Viereck, C., Barth, J., Schiffmann, R., 2015. Efficacy and Safety of Migalastat, an Oral Pharmacological Chaperone for Fabry Disease - Submitted for publication to NEJM. *NEJM*.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Genzyme Europe B.V. 2014. Fachinformation Fabrazyme® 35 mg - Stand: Juni 2014.
8. Shire Human Genetic Therapies AB 2014. Fachinformation Replagal®1 mg/ml - Stand: Juli 2014.
9. Amicus Therapeutics 2016. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: Mai 2016.
10. European Medicines Agency 2014. Public summary of opinion on orphan designation.