

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Migalastat (Galafold®)

Amicus Therapeutics GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand:19.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie AT1001-020 der mITT	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Nebenwirkungen unter Galafold.....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ERT	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie
FABPRO-GI	Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24 hour Version)
FPHPQ	Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL-3	Globotriaosylceramid
HCl	Hydrochlorid
i. v.	intravenös
IgG	Immunglobulin G
IRR	infusionsbedingte Reaktion
LVMi	linksventrikulärer Massenindex
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
mITT	modified Intention to treat
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n.a.	nicht auswertbar
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PT	Preferred Term
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
α -Gal A	α -Galaktosidase A

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amicus Therapeutics Europe Limited
Anschrift:	Amicus Therapeutics Europe Limited Block 1, Blanchardstown Corporate Park Ballycoolin Road Blanchardstown, Dublin D15 AKK1 Irland

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Migalastat
Handelsname:	Galafold®
ATC-Code:	A16AX14
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43147
Pharmazentralnummer (PZN)	11605338
ICD-10-GM-Code	E75.2
Alpha-ID	1 I117504 E75.2 Alpha-Galaktosidase A-Mangel 1 I75184 E75.2 Anderson-Fabry-Krankheit 1 I75630 E75.2 Fabry-Anderson-Krankheit 1 I2418 E75.2 Fabry-Krankheit 1 I81674 E75.2 Fabry-Syndrom

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 1-4 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 1-4: 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 12 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).	23.07.2021	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 1-5 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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).	26.05.2016

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	keine Festlegung aufgrund des Orphan Drug-Status
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Nicht zutreffend.

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)

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der untersuchten Teilpopulation (modified Intention to treat, mITT) herangezogen.

Tabelle 1-7 beschreibt die patientenrelevanten Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) der untersuchten Teilpopulation der Morbus Fabry-Patienten (mITT) zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Migalastat-Behandlung.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie AT1001-020 der mITT

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)	Ergebnis
Mortalität		
Anzahl Todesfälle n (%)	0 (0,0 %)	Es traten keine Todesfälle innerhalb der Studie AT1001-020 auf.
Morbidität		
eGFR	Veränderung von Baseline bis Monat 12, MW (SD) -5,4 ml/min/1,73 m ² (12,69)	Im Verlauf der Studie nahm die eGFR leicht ab.
LVMi	Veränderung von Baseline bis Monat 12, MW (SD) -7,8254 g/m ² (13,74719)	Der LVMi nahm im Verlauf der Studie ab.
FABPRO-GI		
Gesamtscore	Veränderung von Baseline bis Monat 12, MW (SD)	-2,00 (n.a.)
	Verringerung im FABPRO-GI-Score MID = 15 %, n (%)	Ja: 3 (21) Nein: 11 (79)
Verstopfung	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	1,130 (2,1223)
Durchfall	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	1,148 (1,8522)
		Im Gesamtscore verbesserten sich die gastrointestinalen Symptome nach 12 Monaten Behandlung. Die Durchschnittswerte zu Monat 12 zeigen eine geringe Symptomlast

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)			Ergebnis
Gesamtschmerz	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	0,745 (0,7269)		in den Subskalen zum Studienende.
Bauchschmerz	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	0,363 (0,4202)		
FPHPQ (altersabhängige Version)		8 – 12 Jahre	13 – 18 Jahre	Bei den Symptom- Kategorien des FPHPQ ist im Allgemeinen keine eindeutige Tendenz erkennbar. Lediglich bei den jüngeren Kindern (Version 8- bis 12 Jahre) zeigte sich in der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue eine stetige Verbesserung.
Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	-2,83 (0,707)	2,11 (5,000)	
	Verbesserung der Symptomatik*, n (%)	Ja: 1 (33) Nein: 2 (67)	Ja: 3 (27) Nein: 8 (73)	
Schmerzen in Verbindung mit Kälte	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	-2,00 (2,828)	-0,33 (3,202)	
	Verbesserung der Symptomatik*, n (%)	Ja: 1 (33) Nein: 2 (67)	Ja: 2 (18) Nein: 9 (82)	
Bauchschmerzen & Fatigue	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	4,50 (2,121)	0,33 (6,124)	
	Verbesserung der Symptomatik*, n (%)	Ja: 1 (33) Nein: 2 (67)	Ja: 2 (18) Nein: 9 (82)	
PGI-C	Responderanalyse	Monat 12 (n [%])		Nach 12 Monaten Behandlung berichteten 6 Patienten (40 %) von einer Verbesserung in Bezug auf Durchfall; keiner gab eine Verschlechterung an. In der Kategorie abdominelle Schmerzen zeigten 5 Patienten (33,3 %) eine Verbesserung und 1 Patient (6,7 %) berichtete eine Verschlechterung. Jeweils 6 Patienten (40 %) gaben eine Verbesserung beim Gesamtschmerz und
Durchfall	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	6 (40,0) 6 (40,0) 0 (0,0)		
Abdominelle Schmerzen	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	5 (33,3) 6 (40,0) 1 (6,7)		
Gesamtschmerz	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	6 (40,0) 5 (33,3) 1 (6,7)		
Aktivitäten des alltäglichen Lebens	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	6 (40,0) 5 (33,3) 1 (6,7)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)		Ergebnis
			Aktivitäten des alltäglichen Lebens an und eine Verschlechterung erlebte je 1 Patient (6,7 %).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL™ (altersabhängige Version)		8 – 12 Jahre	13 – 18 Jahre
Gesamtscore	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	13,04 (10,760)	0,85 (6,379)
	Verbesserung der Lebensqualität*, n (%)	Ja: 2 (67) Nein: 1 (33)	Ja: 2 (18) Nein: 9 (82)
Psychosozialer Bereich	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	14,17 (12,964)	-0,37 (7,940)
	Verbesserung der Lebensqualität*, n (%)	Ja: 2 (67) Nein: 1 (33)	Ja: 3 (27) Nein: 8 (73)
Körperlicher Bereich	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	10,94 (6,629)	3,12 (8,268)
	Verbesserung der Lebensqualität*, n (%)	Ja: 2 (67) Nein: 1 (33)	Ja: 3 (27) Nein: 8 (73)
Sicherheit	Safety Population: Migalastat-HCl 150 mg (N = 14)		
Gesamtrate UE	13 (92,9 %)		Es zeigen 92,9 % der Patienten ein UE, 14,3 % ein schweres UE sowie 7,1 % ein SUE. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund eines UE ab.
Gesamtrate UE leicht	8 (57,1 %)		
moderat	3 (21,4 %)		
schwer	2 (14,3 %)		
Gesamtrate SUE	1 (7,1 %)		
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund UE	0 (0,0 %)		
Hinweis: *3 Patienten wurden während der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version 8 – 12 Jahre auf die 13 – 18 Jahre. Aufgrund dieses Wechsels wurden die Daten aller 3 Patienten für die Monate 9 und 12 nicht eingeschlossen sowie für einen Patienten Monat 6. Dargestellt ist für die 8 – 12-Jährigen der Auswertungszeitpunkt Monat 6.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)	Ergebnis
Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); FPHPQ: Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; HCl: Hydrochlorid; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; mg: Milligramm; MID: Minimal important difference; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.a.: nicht auswertbar; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	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 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 (AM-NutzenV) in Verbindung mit der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als nicht quantifizierbar eingestuft. Es zeigt sich über die Zulassungsstudie ein durchweg positiver Effekt von Migalastat bei der Behandlung

von Patienten mit Morbus Fabry, die eine *amenable* Mutation aufweisen. Konkret zeigen sich sowohl anwendungsbedingte als auch wirkungsspezifische und patientenrelevante Vorteile einer Migalastat-Therapie.

Gegenüber einer Therapie mit Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) besitzt Migalastat den Vorteil der oralen Verabreichung, womit eine lebenslange Infusionstherapie mit ihren assoziierten infusionsbedingten Reaktionen bzw. Infektionen sowie diversen Einschränkungen im Alltag vermieden werden kann. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von Morbus Fabry beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten.

In Stage 1 der vorgelegten Studie wurde durch pharmakokinetische Untersuchung geprüft, inwieweit die Exposition gegenüber Migalastat bei Jugendlichen der bei Erwachsenen ähnlich ist. Simulationen legen nahe, dass die Dosierung von 150 mg Migalastat-HCl für Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 45 kg einer vergleichbaren, bioäquivalenten Exposition wie bei Erwachsenen entspricht. Dies erlaubt die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Jugendliche bis zu einem Mindestalter von 12 Jahren.

In Stage 2 der vorgelegten klinischen Studie wird der medizinische Nutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat in verschiedenen mit Morbidität und Lebensqualität der Erkrankung assoziierten Organsystemen deutlich.

In Bezug auf die Niere wird bei Fortschreiten der Erkrankung Morbus Fabry zunehmend eine Beeinträchtigung der renalen Funktion festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Patienten deutlich schneller abfallen als bei gesunden Personen. Daher ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung. Hier zeigt die Behandlung mit Migalastat, dass die eGFR-Werte unter Therapie bei den Kindern und Jugendlichen im Normalbereich liegen. Als normal gelten Werte ≥ 90 ml/min/1,73 m². Im Laufe des Tages können eGFR-Werte um bis zu ein Drittel schwanken. Die eGFR-Werte gesunder Kinder (6 – 12 Jahre) liegen zwischen 101,6 und 115,4 ml/min/1,73 m². Die Werte der mITT-Population liegen über den gesamten Studienzeitraum im Normalbereich, wovon in dieser Altersgruppe aufgrund des meist noch frühen Stadiums der Erkrankung ausgegangen werden konnte. Deutliche Effekte dieses Parameters sind daher aufgrund der Progression der Erkrankung erst bei Erwachsenen zu erwarten.

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Morbus 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. In der Studie AT1001-020 litten die Patienten noch nicht an kardialen Symptomen. Im Mittel liegt der LVMI bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen (5 bis 24 Jahre) bei 72,44 g/m² (*SD* = 14,57). Das 50 %-Perzentil liegt bei 12 bis 16-Jährigen bei 61,07 (Mädchen) und 70,48 (Jungen) bzw. 63,66 (Mädchen) und 77,80 g/m² (Jungen). Die LVMI-Werte der mITT-Population decken sich über den gesamten Studienzeitraum mit denen gesunder Kinder und Jugendlicher der gleichen Altersgruppe. Unter

Therapie mit Migalastat für die Dauer von einem Jahr war zu beobachten, dass der LVMi leicht abnahm.

Mehr als die Hälfte der betroffenen Fabry-Patienten leiden an gastrointestinalen Beschwerden. Diese können bereits im Kindesalter beginnen und unter Umständen erstes oder auch alleiniges Symptom der Erkrankung sein. Der FABPRO-GI-Fragebogen als Maß für Morbidität erfasst gastrointestinale Anzeichen und Symptome sowie Schmerzen. Über die Studiendauer hinweg konnte eine Abnahme des Gesamtscores beobachtet werden. Damit zeigt sich eine Verbesserung der erfassten Symptome. Vor allem auf der Ebene der Einzelitems war dieser Effekt bei Bauchschmerzen zu beobachten.

Weitere Morbus Fabry-spezifische Symptome wurden in der vorgelegten Studie anhand des FPHPQ erfasst, der in zwei altersabhängigen Versionen eingesetzt wurde. Die kleine Population der Kinder und Jugendlichen von 12 bis < 16 Jahren (N = 15) wurde dadurch noch einmal aufgesplittet und nur 3 Kinder füllten die Version für 8- bis 12-Jährige aus. Aufgrund von Schwankungen ließ sich keine eindeutige Tendenz erkennen.

Ein weiterer Endpunkt zeigt die Verbesserung in der Dimension Morbidität: Es wurde der PGI-C bestehend aus vier Fragen, die sich auf Durchfall, abdominelle Schmerzen, Gesamtschmerz und das alltägliche Leben beziehen, eingesetzt. In der Auswertung zeigte sich, dass in allen Kategorien und zu allen Zeitpunkten deutlich mehr Patienten eine Verbesserung erlebten als eine Verschlechterung. Oft lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auch über denjenigen, die keine Veränderung erfuhren.

Bezüglich der Lebensqualität konnte aus den Studiendaten ebenfalls ein positiver Effekt unter Migalastat-Behandlung beobachtet werden. Es wurde der PedsQL™ in zwei altersabhängigen Versionen ausgewertet. Der Gesamtscore, der psychosoziale Bereich und der körperliche Bereich des PedsQL™ zeigten insgesamt, insbesondere bei Patienten, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Bezug auf die Sicherheit einer Dauertherapie mit Migalastat für die Altersgruppe 12 bis < 16 lagen mit Stage 1 erste Daten vor. Es traten bei 5 von 9 Patienten (55,6 %) UE auf. Alle waren in ihrer Ausprägung leicht und betrafen folgende PT (Preferred Term): Pharyngitis (1), Infektion der oberen Atemwege (3), Kopfschmerzen (1) sowie Arzneimitteloxanthem (1). Es traten keine SUE auf und alle 9 Patienten beendeten Stage 1. Im Verlauf der Stage 2 wurden keine weiteren unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Es berichteten 13 Patienten (92,9 %) mindestens ein UE, von denen die meisten leicht in ihrer Ausprägung waren. Ein schweres UE trat bei 2 Patienten (14,3 %) auf und 1 Patient berichtete ein SUE (7,1 %). Es traten keine Todesfälle auf und keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund eines UE ab. Diese Daten zeigen, dass Migalastat allgemein sicher und gut verträglich war.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war die Studienpopulation mit 15 Patienten äußerst klein, was zwar die Belastbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt hat, jedoch den insgesamt positiven Effekt der Therapie erkennen lässt. Es zeigte sich unter der 12-monatigen Behandlung von Jugendlichen mit Migalastat eine stabile renale und kardiale Funktion, was dem Ziel einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Langzeittherapie entspricht. Die Verbesserung Fabry-typischer Symptome und der Lebensqualität sowie die gute Verträglichkeit belegen den medizinischen Nutzen.

Aufgrund der Einschränkungen aktueller Behandlungsoptionen durch ERT besteht nach wie vor ein Bedarf an Therapieoptionen, um die Krankheit von Anfang an bestmöglich zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf bereits frühestmöglich aufzuhalten. Jugendlichen mit Morbus Fabry steht mit Migalastat eine bereits erprobte Therapieoption zur Verfügung, durch die Einschränkungen der ERT, wie z. B. die intravenöse Gabe und die damit verbundenen infusionsbedingten Reaktionen sowie die Immunogenitätsreaktionen, umgangen werden. Die Prognose dieser Patientengruppe kann durch eine frühzeitige Therapie mit Migalastat verbessert werden und unterstützt den Zusatznutzen für Jugendliche. Dieser Zusatznutzen kann jedoch nicht quantifiziert werden

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 vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die auf einem Mangel an funktionsfähiger α -Galaktosidase A beruht. Eine Folge dieses Enzymmangels ist die unzureichende Metabolisierung und dadurch hervorgerufene Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) und verwandter Glykosphingolipide. Bereits im frühen Alter kommt es zu Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen und Schlaganfällen, die zu einer frühen chronischen Erkrankung führen. Klassische Symptome von Morbus Fabry bei Kindern sind insbesondere neuropathischer Schmerz und gastrointestinale Beschwerden. Weitere Symptome können kutaner, nephrologischer, kardialer, vestibulärer und zerebrovaskulärer Art sein.

Morbus Fabry tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei Jungen früher Symptome zeigen als Mädchen. Das Erkrankungsalter liegt bei Jungen typischerweise zwischen 3 und 10 Jahren, bei Mädchen zwischen 6 und 15 Jahren. Es zeigt sich jedoch eine breite Variabilität des Schweregrades und des Lebensalters, in dem die Symptome auftreten. Klassisch betroffen sind Jungen und Männer, bei denen keine oder kaum residuale Aktivität der α -Galaktosidase A vorliegt. Frauen weisen oft einen leichteren Krankheitsverlauf auf, aber auch schwere Verlaufsformen sind beobachtet worden. Durchschnittlich sinkt die Lebenserwartung der männlichen Patienten um 20 Jahre und der weiblichen Patientinnen um 10 Jahre im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung.

Aufgrund der Variabilität der Erkrankung und einer Vielzahl an möglichen Fehldiagnosen wird die Diagnose häufig verspätet gestellt. Eine daraus resultierende inadäquate Behandlung kann für die Patienten folgeschwer sein und einen langen Leidensweg einleiten.

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 Enzymersatztherapie (ERT), der bisher einzigen Option für Fabry-Patienten, wird den Patienten eine rekombinante α -Galaktosidase A verabreicht, um die enzymatische Aktivität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Immunglobulin G (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 Morbus Fabry-Patienten steht damit eine Therapieoption zur Verfügung, durch die Limitationen der ERT, wie z. B. die intravenöse (i. v.) Gabe, die IRR sowie eine mögliche Immunogenitätsreaktion, 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	1 – 19

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: 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	Migalastat (Galafold®)	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	nicht quantifizierbar	1 – 19
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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	244.639,16 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	nicht zutreffend	---	---	---
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 folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen.

4.1 Anwendungsgebiete

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 Enzymersatztherapie (ERT) vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema ist 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit.

Vergessene Dosis

Galafold sollte nicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist vom Patienten die vergessene Dosis Galafold nur dann einzunehmen, wenn seit der normalen Einnahmezeit höchstens 12 Stunden vergangen sind. Sind seit der normalen Einnahmezeit mehr als 12 Stunden vergangen, ist vom Patienten die Einnahme von Galafold am nächsten geplanten Dosierungstag zu der entsprechenden Uhrzeit gemäß dem Dosierungsschema „jeden zweiten Tag“ fortzusetzen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Es sind keine auf dem Alter basierenden Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Galafold wird bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² aufweisen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Galafold erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 45 kg 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder < 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galafold bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Galafold-Aufnahme verringert sich durch die Einnahme mit Nahrungsmitteln um ca. 40 %. Daher sind mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold keine Nahrungsmittel zu sich zu nehmen, was einem Nüchternsein von mindestens 4 Stunden entspricht. In diesem Zeitraum kann der Patient klare Flüssigkeiten einschließlich kohlenensäurehaltiger Getränke zu sich nehmen. 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. Die Kapseln dürfen nicht zerteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

123-mg-Migalastat-Kapseln sind nicht für Kinder (≥ 12 Jahren) mit einem Gewicht von weniger als 45 kg bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Es wird empfohlen, bei Patienten, die eine Behandlung mit Migalastat begonnen haben oder darauf umgestellt wurden, die Nierenfunktion, echokardiographische Parameter und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

biochemische Marker (alle 6 Monate) regelmäßig zu überprüfen. Im Falle einer deutlichen klinischen Verschlechterung sollten weitere klinische Untersuchungen 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 (siehe Abschnitt 5.1).

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

Die Anwendung von Galafold wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (definiert als geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenztes Datenmaterial deutet darauf hin, dass die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Migalastat und einer Infusion einer Standard-Enzymersatztherapie zu einer bis um das 5-fache erhöhten Exposition gegenüber Agalsidase führt. Diese Studie zeigte außerdem, dass sich Agalsidase nicht auf die Pharmakokinetik von Migalastat auswirkt. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie vorgesehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

Es gibt nur begrenztes Datenmaterial über die Anwendung von Galafold bei schwangeren Frauen. Bei Kaninchen wurde nur bei maternal toxischen Dosierungen Entwicklungstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Galafold während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galafold in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Es wurde jedoch gezeigt, dass Migalastat in die Milch von Ratten ausgeschieden wird. Deshalb kann das Risiko einer Migalastat-Exposition für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Es muss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Galafold zu unterbrechen ist. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind in Relation zum Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Galafold auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Unter allen beurteilten Dosierungen wurde bei männlichen Ratten eine vorübergehende und vollständig reversible Infertilität mit Migalastat assoziiert. Eine vollständige Reversibilität wurde 4 Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden präklinisch nach der Behandlung mit anderen Iminozuckern festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Migalastat beeinflusste nicht die Fertilität weiblicher Ratten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerzen, die bei ungefähr 10 % der Patienten, die Galafold erhielten, auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig: ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Häufigkeit innerhalb einer Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 1-13: Nebenwirkungen unter Galafold

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen		Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie Benommenheit Hypästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindelgefühl
Herzerkrankungen		Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Nasenbluten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall Übelkeit Bauchschmerzen Verstopfung Mundtrockenheit Stuhldrang Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen Myalgie Schiefhals Schmerzen in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit Schmerzen
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinkinasekonzentration im Blut, Gewichtszunahme

Jugendliche

Die Sicherheitsbeurteilung bei Jugendlichen basiert auf einmonatigen Sicherheitsdaten aus der offenen Studie AT1001-020 (12 bis < 16 Jahre) bei Teilnehmern, die dasselbe Dosierungsschema erhielt wie Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf diesen Daten ist bei Jugendlichen die gleiche Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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.