

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Migalastat (Galafold®)*

Amicus Therapeutics GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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 .....	8
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	8

**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 .....	7
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
ER	Endoplasmatisches Retikulum
GL-3	Globotriaosylceramid
HCl	Hydrochlorid
P-gP	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer

## 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>	<b>Migalastat</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Galafold®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AX14</b>

*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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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) [1]. Bei Patienten mit der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Fabry kommt es aufgrund von Mutationen zum Mangel dieses Enzyms, welcher im typischen Fall zu einer Akkumulation diverser Substrate, u. a. des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) in zahlreichen Organen des Körpers führt [2]. Bestimmte Mutationen können zur Produktion von fehlgefalteten und instabilen  $\alpha$ -GAL A-Formen führen. Die Wirkweise von Migalastat beruht auf einer selektiven und reversiblen Bindung an das aktive Zentrum bestimmter mutierter Formen des Enzyms [1]. Es folgt eine erhöhte  $\alpha$ -GAL A-Aktivität, so dass der Abbau diverser Substrate, u. a. des zellschädigenden Globotriaosylceramids (GL-3) und anderer Glykosphingolipide, teilweise wiederhergestellt wird [3]. Die Abbildung 2-1 zeigt die Strukturformel des Salzes Migalastat-Hydrochlorid (Migalastat-HCl).

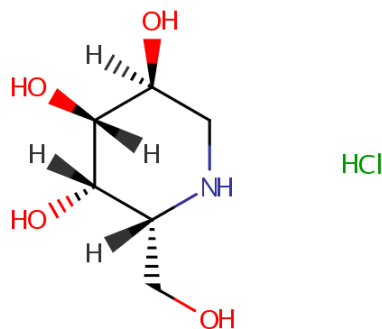


Abbildung 2-1 Strukturformel von Migalastat-HCl

Quelle: [4]

Es wird angenommen, dass Migalastat als Faltungshelfer sowohl die Stabilität und die richtige Konformation des mutierten Enzyms fördert als auch den Transport des Enzyms vom Endoplasmatischen Retikulum (ER) zu den Lysosomen unterstützt [5]. Durch die Einnahme von Migalastat kann GL-3 wieder abgebaut und damit seine zellschädigende Wirkung nachhaltig verringert werden [1; 6].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Migalastat hat in pharmakokinetischen Untersuchungen mit 25 – 675 mg Migalastat-HCl 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 Wirkung zu entfalten. Die Biotransformation des Wirkstoffes ist unabhängig von P-Glykoprotein (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 [1].

Die Anwendung des Chaperons Migalastat setzt das Vorliegen ganz bestimmter mutierter Formen der  $\alpha$ -GAL 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 bis zum Stand Mai 2020 zur Identifikation von ca. 1 395 Mutationen des *GLA*-Gens geführt, die ein Ansprechen auf Migalastat zeigen und daher als *amenable* klassifiziert werden [1].

## 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 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 Dokuments 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 12 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	23.07.2021	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 [1] sowie die Orphan Drug Designation der EMA [7].



### 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
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).	26.05.2016

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.

Die Quelle der Information ist die Fachinformation von Migalastat [1].

### 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 Fachinformation des Arzneimittels Galafold® ist die Hauptgrundlage, die Recherche in PubMed ergab weitere Publikationen zum Wirkmechanismus von Migalastat. Die Recherchen wurden am 21.06.2021 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.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Amicus Therapeutics Europe Limited 2021. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: 23.07.2021.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2013. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry (zuletzt gültige Fassung). *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/134*.
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. *Molecular genetics and metabolism*, 109, 86-92.
4. DrugBank 2021. 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. *Journal of inherited metabolic disease*, 32, 424-40.
6. Germain, D. P., Hughes, D. A., Nicholls, K., Bichet, D. G., Giugliani, R., Wilcox, W. R., Feliciani, C., Shankar, S. P., Ezgu, F., Amartino, H., Bratkovic, D., Feldt-Rasmussen, U., Nedd, K., Sharaf El Din, U., Lourenco, C. M., Banikazemi, M., Charrow, J., Dasouki, M., Finegold, D., Giraldo, P., Goker-Alpan, O., Longo, N., Scott, C. R., Torra, R., Tuffaha, A., Jovanovic, A., Waldek, S., Packman, S., Ludington, E., Viereck, C., Kirk, J., Yu, J., Benjamin, E. R., Johnson, F., Lockhart, D. J., Skuban, N., Castelli, J., Barth, J., Barlow, C. & Schiffmann, R. 2016. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *New England Journal of Medicine*, 375, 545-55.
7. European Medicines Agency (EMA) 2016. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.