

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Migalastat**

Dossierbewertung vom 1. Dezember 2021

Datum des Amendments: 24. Januar 2022

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund .....	5
2 Fragestellung .....	5
3 Liste der verwendeten Quellen .....	5
4 Endpunkte und statistische Methoden.....	6
4.1 Ergänzende Angaben zu Endpunkten .....	6
4.1.1 FPHPQ .....	6
4.1.2 Short FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) .....	6
4.1.3 PedsQL .....	6
4.1.4 PGI-C .....	6
4.1.5 Unerwünschte Ereignisse.....	6
4.2 Einschätzung der statistischen Auswertungen .....	6
4.2.1 FPHPQ .....	6
4.2.2 PedsQL .....	6
5 Ergebnisse .....	7
5.1 Morbidität .....	7
5.1.1 FPHPQ .....	7
Referenzen.....	9

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Veränderungen im FPHPQ in Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population) .....	7
---	---

## **Abkürzungsverzeichnis**

FABPRO-GI	Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal
FPHPQ	Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLA	$\alpha$ -Galaktosidase A
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGI-C	Patient Global Impression of Change
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 Hintergrund

Migalastat (Galafold®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: 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 (GLA)-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß Zulassungserweiterung auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis < 16 Jahren.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 19. August 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die Studie AT1001-020 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene, einarmige, zweistufige, offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie zur Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 45$  kg mit Morbus-Fabry-Diagnose und *amenable* (= Migalastat-sensitiv) GLA-Mutation mit Migalastat.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt „FPHPQ“ aufgrund von nicht nachvollziehbarer Operationalisierung und nicht nachgewiesener Validität nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren ist der pU auf unterschiedliche Kritikpunkte der Nutzenbewertung eingegangen. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Bewertung des FPHPQ (Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire). Zudem sollen die im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen des pU hinsichtlich einer möglichen Klärung der jeweiligen Kritikpunkte in der Nutzenbewertung eingeschätzt werden.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für den Endpunkt „FPHPQ“ bewertet und dargestellt. Darüber hinaus werden die eingereichten Informationen der schriftlichen Stellungnahme zusammenfassend bewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Migalastat wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Dezember 2021 [2]
- Herstellerdossier [1]
- Zusätzliche Analysen gemäß der Anforderungen des G-BA [3]
- Nutzenbewertung zu Migalastat [4]

## **4 Endpunkte und statistische Methoden**

### **4.1 Ergänzende Angaben zu Endpunkten**

#### **4.1.1 FPHPQ**

Die Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung des FPHPQ konnten mit der schriftlichen Stellungnahme geklärt werden. Laut pU weicht das Scoring in Studienbericht und Modul 4 zwar von dem im SAP und der eingereichten Publikation [5] ab, beeinflusst jedoch nicht die Ergebnisinterpretation. Dem kann gefolgt werden. Aufgrund des abweichenden Scorings (5 = „nie“ bis 1 = „immer“), gehen höhere Werte im FPHPQ mit geringeren Beschwerden einher.

#### **4.1.2 Short FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version)**

Durch den pU wurden keine Validierungsstudien für den Fragebogen vorgelegt. Die Einschätzung der nicht nachgewiesenen Validität aus der Nutzenbewertung hat daher weiterhin Bestand.

#### **4.1.3 PedsQL**

Mit der Stellungnahme konnten die Unsicherheiten in Bezug auf die Operationalisierung und die Responderanalysen des „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) geklärt werden.

#### **4.1.4 PGI-C**

Unsicherheiten hinsichtlich des Erhebungszeitpunkts des „Patient Global Impression of Change“ (PGI-C) konnten durch die Stellungnahme aufgeklärt werden und führen zu keiner veränderten Einschätzung.

#### **4.1.5 Unerwünschte Ereignisse**

Unsicherheiten hinsichtlich Erhebungszeitpunkte und Datenanalyse der Sicherheitsendpunkte sowie der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der 30-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung konnten durch die Stellungnahme aufgeklärt werden und führen zu keiner veränderten Einschätzung.

### **4.2 Einschätzung der statistischen Auswertungen**

#### **4.2.1 FPHPQ**

Für das vorliegende Amendment werden die Ergebnisse der a priori geplanten kontinuierlichen Auswertung herangezogen. Diese werden für das vorliegende Amendment gegenüber den Responderanalysen bevorzugt. Für die Responderanalysen wurden Personen beim einmaligen Überschreiten der Responseschwelle während des gesamten Studienverlaufs als Responder gewertet. Anhand der vorliegenden kontinuierlichen Daten ist allerdings ersichtlich, dass die gemessenen Werte über den Studienverlauf fluktuieren. Da zudem nur für wenige Personen während des Studienzeitraums eine Response festgestellt wurde, werden die kontinuierlichen Auswertungen in der vorliegenden Konstellation als aussagekräftiger angesehen.

#### **4.2.2 PedsQL**

Die Einschätzung für die Auswertungen zum FPHPQ gilt gleichermaßen für die Auswertungen zum PedsQL. Die Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung sind in der Nutzenbewertung enthalten [4].

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Morbidität

#### 5.1.1 FPHPQ

Die Ergebnisse der a priori geplanten kontinuierlichen Auswertung der drei Subskalen des FPHPQ sind für die beiden altersentsprechenden Versionen jeweils separat in Tabelle 1 dargestellt. Zusammengefasste Ergebnisse des FPHPQ für die gesamte relevante Population (N = 15) liegen nicht vor. Für die 3 Studienteilnehmenden, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, liegen nur Daten bis Monat 6 vor, da sie im Studienverlauf 13 Jahre alt wurden und aufgrund des Versionswechsels durch den pU keine Ergebnisse für Monat 9 und 12 berichtet wurden. Zu Monat 6 liegen nur noch von 2 Personen Daten vor. Im Vergleich zum Baseline-Wert zeigten sich bis Monat 6 fluktuierende Werte, zu Monat 6 zeigte sich eine leichte Abnahme in den Subskalen „Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung“ und „Schmerzen in Verbindung mit Kälte“. In der Subskala „Bauchschmerzen und Fatigue“ zeigte sich zu Monat 6 ein leichter Anstieg der Werte im Vergleich zu Baseline. Bei den Studienteilnehmenden, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, zeigten sich im Vergleich zum Baseline-Wert bis Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch fluktuierende Werte. Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch zeigte sich nur in der Subskala „Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung“ ein leichter Anstieg der Werte im Vergleich zu Baseline. Bezogen auf Studienteilnehmende, die zu Baseline mindestens 13 Jahre alt waren (N = 12), lag die Rücklaufquote über den Studienverlauf bei 83,3 bzw. 75 %. Die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte relevante Population (N = 15), lag zu Monat 9 und zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch bei nur 66,7 und 60,0 %.

Tabelle 1: Veränderungen im FPHPQ in Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)

<b>Studie AT1001-020 Veränderungen im FPHPQ</b>	<b>Migalastat N = 15</b>	
<b>Patientenberichtete altersentsprechende Version des FPHPQ</b>	<b>8–12 Jahre N = 3<sup>1)</sup></b>	<b>13–18 Jahre N = 12</b>
<b>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung<sup>2)</sup></b>		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (100) 33,0 (11,4)	10 (83,3) 28,0 (12,7)
<i>Monat 1</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) -0,9 (2,2)	10 (83,3) 0,7 (3,5)
<i>Monat 3</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 3,4 (6,0)	10 (83,3) -0,1 (4,5)
<i>Monat 6</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	2 (66,7) -2,8 (0,7)	10 (83,3) 2,2 (7,4)
<i>Monat 9</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b.	10 (83,3) 1,2 (5,2)
<i>Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b.	9 (75,0) 2,1 (5,0)

Studie AT1001-020 Veränderungen im FPHPQ	Migalastat N = 15	
	8–12 Jahre N = 3 <sup>1)</sup>	13–18 Jahre N = 12
<b>FPHPQ – Schmerzen in Verbindung mit Kälte<sup>3)</sup></b>		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (100) 19,7 (6,7)	10 (83,3) 16,8 (5,2)
<i>Monat 1</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 0 (0)	10 (83,3) 0,5 (2,1)
<i>Monat 3</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 1,0 (3,6)	10 (83,3) 0,1 (1,8)
<i>Monat 6</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	2 (66,7) -2,0 (2,8)	10 (83,3) 0,8 (2,7)
<i>Monat 9</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b.	10 (83,3) 0,7 (2,1)
<i>Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b.	9 (75,0) -0,3 (3,2)
<b>FPHPQ – Bauchschmerzen und Fatigue<sup>2)</sup></b>		
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	3 (100) 31,0 (3,6)	10 (83,3) 25,8 (5,6)
<i>Monat 1</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 1,7 (2,5)	10 (83,3) 0,6 (4,8)
<i>Monat 3</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 3,3 (3,8)	10 (83,3) 0 (4,8)
<i>Monat 6</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	2 (66,7) 4,5 (2,1)	10 (83,3) 1,5 (6,6)
<i>Monat 9</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b.	10 (83,3) 0,5 (5,0)
<i>Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch</i> n (%) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b.	9 (75,0) 0,3 (6,1)

<sup>1)</sup> 3 Studienteilnehmende wurden im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version für 8- bis 12-Jährige zur Version für 13- bis 18-Jährige. Aufgrund des Versionswechsels wurden vom pU keine Ergebnisse für Monat 9 und 12 für alle 3 Studienteilnehmenden und für Monat 6 für 1 Studienteilnehmenden berichtet.

<sup>2)</sup> Skala von 9 bis 45; je höher der Wert desto geringer sind die Beschwerden.

<sup>3)</sup> Skala von 5 bis 25; je höher der Wert desto geringer sind die Beschwerden.

Abkürzungen: FPHPQ: Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; mITT: modified Intention to Treat; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die limitierte Stichprobengröße, insbesondere bei der Version für die 8- bis 12-Jährigen, zu berücksichtigen, die die Aussagekraft der Ergebnisse sehr einschränkt. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Bewertung des Effekts von Migalastat auf die Morbidität nicht möglich.

## Referenzen

1. **Amicus Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Migalastat, Behandlung von Jugendlichen mit Morbus Fabry ab 12 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA); 19.08.2021. [Zugriff: 19.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/729/>.
2. **Amicus Therapeutics.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Wirkstoff: Migalastat [unveröffentlicht]. 22.12.2021.
3. **Amicus Therapeutics.** Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [unveröffentlicht]. 2021.
4. **Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Migalastat; vom 01. Dezember 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 19.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5071/2021-09-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Migalastat\\_D-727.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5071/2021-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Migalastat_D-727.pdf).
5. **Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, et al.** Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ). Health and quality of life outcomes 2012;10(1):1-9.