

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: 15.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
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.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITT-Population der RCT AT1001-012 sowie der Langzeitstudien AT1001-041 und AT1001-042	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Nebenwirkungen unter Galafold.....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
α -Gal A	α -Galaktosidase A
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
ERT	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie
FACE	Fabry assoziiertes klinisches Ereignis (Fabry associated clinical event)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL-3	Globotriaosylceramid
i. v.	Intravenös
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	infusionsbedingte Reaktion
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least squares
LVMi	Linksventrikulärer Masseindex
MCS	Mental Component Summary (mentale Summenskala)
MD	Mean difference
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mGFR	gemessene glomeruläre Filtrationsrate (measured glomerular filtration rate)
MID	Minimal Important Difference
mITT	Modified Intention to treat
MW	Mittelwert
N	Anzahl an Patienten in der Population
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis bzw. Messwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PCS	Physical Component Summary (physische Summenskala)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36v2	Short Form-36 Version 2
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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 1-2) 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).	26.05.2016 (ab 16 Jahre) 23.07.2021 (ab 12 Jahre)	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)

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

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

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	Migalastat zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit Morbus Fabry	Enzymersatztherapie (ERT) unter Verwendung der Wirkstoffe Agalsidase alfa und Agalsidase beta
<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)

Derzeit sind Agalsidase alfa (Replagal[®]), Agalsidase beta (Fabrazyme[®]) und Pegunigalsidase alfa (Elfabrio[®]) für die Behandlung von Morbus Fabry auf dem deutschen Markt zugelassen. Die aktuelle deutsche S1-Leitlinie für die Diagnose und Behandlung von Morbus Fabry empfiehlt die intravenöse (i. v.) ERT und bei geeigneter genetischer Variante die orale Chaperontherapie mit dem Wirkstoff Migalastat als zugelassene Behandlungskonzepte. Seit 2001 ist mit der ERT eine kausale Behandlungsoption verfügbar, um den Mangel bzw. Funktionsverlust der α -Galaktosidase A zu kompensieren. Das gentechnologisch hergestellte α -Galaktosidase A-Enzym wird bei der ERT alle 14 Tage i. v. infundiert. Die Therapie mit ERT ist nach gesicherter Diagnose eines Morbus Fabry und bei Vorliegen von therapiebedürftigen klinischen Symptomen bzw. ungünstiger Prognose frühzeitig einzusetzen. Die Indikation zur Migalastat-Therapie wird nach den gleichen Regeln gestellt wie die für die ERT. Aufgrund der Zulassung der Pegunigalsidase alfa im Mai 2023 ist dieser Wirkstoff von der Empfehlung in der aktuellen Leitlinie mit Stand 2022 nicht erfasst und die klinische Erfahrung und Versorgung in Deutschland ist noch stark eingeschränkt, zumal das entsprechende Produkt aktuell noch keine Markteinführung erfahren hat. Aus diesem Grund wird Pegunigalsidase alfa nicht als in der Versorgung relevante zVT gesehen.

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 patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit der Studie AT1001-012 herangezogen, die in Tabelle 1-7 zusammenfassend dargestellt sind. Dabei beziehen sich die Ergebnisse auf die untersuchte Teilpopulation der Morbus Fabry-Patienten mit *amenable* Mutationen (modified Intention to treat [mITT]), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die sowohl zu Baseline und post-Baseline eine Messung der gemessenen glomerulären Filtrationsrate Iohexol (mGFR_{Iohexol}) als auch eine post-Baseline-Messung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (estimated glomerular filtration rate, eGFR_{CKD-EPI}) vorliegt.

Es werden Daten nach 18-monatiger Behandlungszeit zum Ende der Randomized Controlled Trial (RCT)-Phase der Studie AT1001-012, die im Interims-CSR vom 09.03.2015 präsentiert werden, dargestellt. Zusätzlich liegen Ergebnisse aus Langzeitstudien vor, die supportiv berichtet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITT-Population der RCT AT1001-012 sowie der Langzeitstudien AT1001-041 und AT1001-042

Dimension Endpunkt	Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität	In der Studie AT1001-012 traten keine Todesfälle auf.	Es traten zwei Todesfälle in der Studie AT1001-041 und keine Todesfälle in Studie AT1001-042 auf.	nicht belegbar
Morbidität			
Änderung der Nierenfunktion			
mGFR _{Iohexol}	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -4,35 (1,638) vs. -3,24 (2,271) LS MD: -1,12 [-6,740; 4,508]; p = 0,6915 Hedges' g: -0,25 [-0,820; 0,327]	Nicht erhoben	nicht belegbar
eGFR _{CKD-EPI}	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -0,40 (0,932) vs. -1,03 (1,294) LS MD: 0,63 [-2,566; 3,834]; p = 0,6919 Hedges' g: 0,15 [-0,419; 0,725]	Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in beiden Studienpopulationen unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt.	nicht belegbar
eGFR _{MDRD}	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -1,51 (0,951) vs. -1,53 (1,323) LS MD: 0,02 [-3,260; 3,297]; p = 0,9909 Hedges' g: 0,03 [-0,536; 0,606]	Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in beiden Studienpopulationen unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt.	nicht belegbar
Klinischer Kompositendpunkt aus renalen, kardialen, zerebrovaskulären Ereignissen			
Gesamt	10/34 (29) vs. 8/18 (44) RR: 0,76 [0,390; 1,480]; p = 0,4192	In einer <i>posthoc</i> -Analyse der Daten von 97 Patienten mit <i>amenable</i> Mutationen aus klinischen Phase-III-Studien blieb die Inzidenzrate von Fabry-assoziierten klinischen Ereignissen (Fabry associated clinical events, FACES) niedrig.	nicht belegbar
Renal	8/34 (24) vs. 6/18 (33) RR: 0,84 [0,387; 1,833]; p = 0,6649		nicht belegbar
Kardial	2/34 (6) vs. 3/18 (17) RR: 0,39 [0,079; 1,957]; p = 0,2537		nicht belegbar
Zerebrovaskulär	0/34 (0) vs. 1/18 (6) RR: 0,38 [0,070; 2,057]; p = 0,2610		nicht belegbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
ECHO-Untersuchungen (LVMi)	31/33 (94) vs. 13/16 (81) LS MW (SE): -6,10 (2,192) vs. -0,22 (3,363) LS MD: -5,89 [-13,956; 2,180]; p = 0,1478 Hedges' g: -0,35 [-0,998; 0,306]	Der LVMi blieb in beiden Studien während der gesamten Studienzeit weitestgehend konstant.	nicht belegbar
BPI-SF			
Composite Score	34/34 (100) vs. 17/17 (100) LS MW (SE): 0,01 (0,299) vs. 0,07 (0,421) LS MD: -0,06 [-1,105; 0,981]; p = 0,9054 Hedges' g: 0,18 [-0,405; 0,762]	In der Studie AT1001-41 blieben die BPI-SF-Werte während der gesamten Studie weitestgehend konstant. In AT1001-042 nicht erhoben.	nicht belegbar
Verbesserung um MID von 15 %	8/34 (24) vs. 3/18 (17) RR: 1,51 [0,440; 5,162]; p = 0,5139	Nicht berechnet	nicht belegbar
Verschlechterung um MID von 15 %	9/34 (26) vs. 5/18 (28) RR: 0,90 [0,349; 2,329]; p = 0,8315	Nicht berechnet	nicht belegbar
Lebensqualität			
SF-36v2			
SF-36v2 PCS	31/34 (91) vs. 16/16 (100) LS MW (SE): 1,67 (1,208) vs. -3,35 (1,674) LS MD: 5,02 [0,749; 9,297]; p = 0,0224 Hedges' g: 0,42 [-0,189; 1,030]	In beiden Studien blieb die Veränderung der PCS von Baseline bis zum Studienende stabil.	nicht belegbar
Verbesserung um MID von 15 % des SF-36v2 PCS	3/34 (9) vs. 2/18 (11) RR: 0,95 [0,189; 4,784]; p = 0,9514	Nicht berechnet	nicht belegbar
Verschlechterung um MID von 15 % des SF-36v2 PCS	2/34 (6) vs. 2/18 (11) RR: 0,57 [0,092; 3,473] p = 0,5379	Nicht berechnet	nicht belegbar
SF-36v2 MCS	31/34 (91) vs. 16/16 (100) LS MW (SE): -0,04 (1,564) vs. -0,01 (2,206) LS MD: -0,02 [-5,477; 5,430]; p = 0,9931 Hedges' g: 0,06 [-0,548; 0,659]	In beiden Studien blieb die Veränderung der MCS vom Baseline bis zum Studienende weitestgehend stabil.	nicht belegbar
Verbesserung um	4/34 (12) vs. 2/18 (11)	Nicht berechnet	nicht belegbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
MID von 15 % des SF-36v2 MCS	RR: 1,11 [0,203; 6,080]; p = 0,9041		
Verschlechterung um MID von 15 % des SF-36v2	6/34 (18) vs. 4/18 (22) RR: 0,75 [0,265; 2,126]; p = 0,5895	Nicht berechnet	nicht belegbar
Sicherheit			
Gesamtrate UE (≥ 1 UE)	32/34 (94) vs. 18/18 (100) RR: 0,98 [0,825; 1,171]; p = 0,8476	Für 74 Patienten (87,1 %) in Studie AT1001-41 und 80 Patienten (95,2 %) in Studie AT1001-42 wurde mindestens ein UE innerhalb des Studienzeitraumes gemeldet.	ergänzend dargestellt
Gesamtrate UE mild	31/34 (91) vs. 17/18 (94) RR: 0,97 [0,807; 1,159]; p = 0,7175	In Studie AT1001-41 und AT1001-42 waren die meisten UEs leicht (25,9 % bzw. 22,6 %) oder moderat (47,1 % bzw. 54,8 %).	nicht belegbar
moderat	21/34 (62) vs. 12/18 (67) RR: 0,95 [0,638; 1,415]; p = 0,8020		
schwer	3/34 (9) vs. 2/18 (11) RR: 0,77 [0,165; 3,642]; p = 0,7467		
Gesamtrate SUE	7/34 (21) vs. 7/18 (39) RR: 0,59 [0,258; 1,342]; p = 0,2073	Für 22 Patienten (25,9 %) in Studie AT1001-41 und 26 Patienten (31,0 %) in Studie AT1001-42 wurde mindestens ein SUE innerhalb des Studienzeitraumes gemeldet.	nicht belegbar
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund UE	In Studie AT1001-12 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.	In beiden Studien wurde je ein Therapieabbruch aufgrund von UE gemeldet.	nicht belegbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Migalastat zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit Morbus Fabry	nein
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)

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Migalastat wurde die Studie AT1001-012 herangezogen, in der alle Patienten vor Studieneinschluss mindestens 12 Monate mit ERT vorbehandelt waren. Die AT1001-012 war eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie, in der Migalastat gegenüber ERT in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurde. Zusätzlich werden die für die Zulassung berücksichtigten Daten aus den offenen, einarmigen Interventionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 berichtet.

Typisch für die Manifestation des Morbus Fabry ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Speziell verantwortlich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sind Schäden an Niere, Herz und Gehirn. Daher sind die Nierenfunktion sowie renale, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, auch als Kompositendpunkt, patientenrelevante Endpunkte der Studien. Auch Schmerz, als eines der klassischen Fabry-Symptome ist patientenrelevant und wurde in den Studien erhoben. Des Weiteren wurden Lebensqualität und Sicherheit sowohl vergleichend gegen ERT als auch in den Langzeitstudien untersucht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In allen Analysen war das Ausmaß des Unterschieds von Migalastat gegenüber ERT gemäß IQWiG Methodik als nicht belegt oder geringfügig einzustufen und ein Zusatznutzen war nicht belegbar.

Nierenfunktion

In Bezug auf die Niere wird bei Fortschreiten des Morbus Fabry zunehmend eine Beeinträchtigung der Leistung festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Fabry-Patienten deutlich schneller abfallen als bei gesunden Personen. Daher ist die Stabilisierung der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung.

Es zeigt sich ein positiver Effekt von Migalastat auf die Nierenfunktion durch eine Stabilisierung der Filtrationsraten der Niere. Die Ergebnisse der Studie AT1001-012 zeigen sowohl für die mGFR_{Iohexol} als auch für die eGFR_{CKD-EPI} eine Vergleichbarkeit von Migalastat gegenüber ERT aufgrund sich vollständig überlappender Konfidenzintervalle. Für die Messung der GFR mittels Iohexol ergaben sich Werte für die Veränderung pro Jahr von -4,35 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,651, 1,056]) für Migalastat und -3,24 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,809, 1,334]) für ERT. Der Gruppenunterschied liegt bei -1,12 ml/min/1,73 m² (p = 0,6915, 95 %-KI [-6,740, 4,508]). Auch für die Veränderung der eGFR_{CKD-EPI} pro Jahr gelten die Therapien als vergleichbar. Bei Migalastat-Patienten beträgt die eGFR_{CKD-EPI} -0,40 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-2,272, 1,478]) und unter ERT beträgt sie -1,03 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-3,636, 1,575]). Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich mit 0,63 ml/min/1,73 m² nicht statistisch signifikant voneinander (p = 0,6919, 95 %-KI [-2,566, 3,834]).

Aus den Langzeitstudien geht hervor, dass die Änderung der Nierenfunktion auch über eine Zeit von weiteren 2 Jahren (AT1001-041) bzw. 3 Jahren (AT1001-042) stabil bleibt. In der Studie AT1001-041 lagen der Median bzw. der Mittelwert [95 %-KI] der Änderung pro Jahr für eGFR_{CKD-EPI} bei -0,61 bzw. 1,54 ml/min/1,73 m² [-1,63; 4,71] bei den Patienten mit *amenable* Mutationen. In Studie AT1001-042 betrug der Median bzw. der Mittelwert der jährlichen Änderung für eGFR_{CKD-EPI} -0,4930 bzw. -1,3528 ml/min/1,73 m². Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in der mITT-Population unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt. Der Langzeitverlauf unter Therapie mit Migalastat ist damit vergleichbar zu der natürlichen Abnahme der Nierenfunktion bei gesunden Personen. Durchschnittlich verlieren gesunde Männer im Laufe des Lebens zwischen 20 und 90 Jahren 1 ml/min/1,73 m²/Jahr, wobei die Funktion der Niere mit zunehmendem Alter stärker abnimmt. Ab dem 40. Lebensjahr wird eine Abnahme um 2 ml/min/1,73 m²/Jahr als physiologisch angesehen. Bei unbehandelten Fabry-Patienten ist der Rückgang der Nierenfunktion im Laufe der Zeit mit -2,2 bis -12 ml/min/1,73 m²/Jahr deutlich höher.

Klinische Ereignisse

In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurden für die Studie AT1001-012 kombinierte Endpunkte definiert, die Ereignisse in den am häufigsten betroffenen Organsystemen Herz, Niere und Gehirn sowie Todesfälle umfassen. Hierzu wurden jeweils Patienten mit mindestens einem kardialen (z. B. Myokardinfarkt), renalen (z. B. Abnahme der eGFR_{CKD-EPI}) bzw.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zerebrovaskulären (z. B. Schlaganfall) Ereignis erfasst. Alle Subdomänen des kombinierten Endpunkts und daher auch die Kombination aller sind patientenrelevant. In der Zusammenfassung zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Migalastat gegenüber der ERT, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (RR: 0,76, 95 %-KI [0,390; 1,480], $p = 0,4192$). Unter den Migalastat-Patienten hatten 29 % (10/34 Patienten) ein kardiales, renales oder zerebrovaskuläres Ereignis, in der ERT-Gruppe waren es 44 % (8/18 Patienten). Todesfälle sind weder in der Migalastat- noch in der ERT-Gruppe aufgetreten.

In einer *posthoc*-Analyse der Daten von 97 Patienten mit *amenable* Mutationen aus klinischen Phase-III-Studien blieb die Inzidenzrate von Fabry-assoziierten klinischen Ereignissen (Fabry associated clinical events, FACEs) niedrig. Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl für ERT-naive Patienten als auch für ERT-erfahrene Patienten mit einer bis zu 9-jährigen Behandlung mit Migalastat. Zudem konnte in dieser Analyse ebenfalls bestätigt werden, dass die eGFR ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten dieser klinischen Ereignisse ist.

Herzfunktion

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Morbus Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod. Für Patienten der Studie AT1001-012, die schon vor Studienbeginn mindestens 12 Monate mit ERT vorbehandelt waren, zeigte sich ein Vorteil von Migalastat gegenüber ERT: Im Mittel reduzierte sich der linksventrikuläre Masseindex (LVMI) für Patienten in der Migalastat-Gruppe signifikant um $-6,10 \text{ g/m}^2$ (95 %-KI [-10,543; -1,667]), während für Patienten der ERT-Gruppe keine signifikante Reduktion gemessen werden konnte (LS MW: 0,2; 95 %-KI [-7,024; 6,591]). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war mit einer LS MD von $-5,89$ jedoch nicht groß genug, um statistische Signifikanz zu erreichen.

In beiden Langzeitstudien lag der LVMI zu Baseline jeweils höher als zu Studienende, was besonders unter klinischen Aspekten im Vergleich mit unbehandelten Patienten, deren LVMI im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt, positiv zu bewerten ist.

Schmerz

Das Schmerzerleben der Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe der Schweregrad-Komponente des Fragebogens Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Für die Patienten der Studie AT1001-012 kam es sowohl unter Migalastat als auch unter ERT zu keiner signifikanten Veränderung im Schmerzerleben während der Studienzeit. Auch in der Langzeitanwendung von Migalastat war zu erkennen, dass Patienten keine Verschlechterung ihrer Schmerzen erlitten. Die BPI-SF-Werte blieben während der gesamten Studie AT1001-041 weitestgehend konstant. Bei Patienten mit vermehrten Schmerzen zu Baseline wurde im Verlauf der Studie eine Abnahme des BPI-Composite-Scores festgestellt, die zu mehreren Messzeitpunkten statistisch signifikant war.

Lebensqualität

Die Lebensqualität von Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe des Short Form-36 Version 2 (SF36v2) erfasst. Vor Studieneinschluss erhielten alle Patienten mindestens 12 Monate ERT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und nach 18 Monaten unter Migalastat zeigte sich eine Verbesserung der physischen Summenskala (Physical Component Summary, PCS) um 0,96 Punkte und im Vergleichsarm unter ERT eine Verschlechterung von -1,92 Punkten im Mittel. Es liegt damit ein statistisch signifikanter Vorteil für Migalastat gegenüber ERT vor (95 %-KI [0,749; 9,297] $p = 0,0224$). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges'g als nicht klinisch relevant (95 %-KI [-0,189; 1,030]). Für die mentale Summenskala (Mental Component Summary, MCS) lag nach 18 Monaten unter Migalastat ebenfalls eine Verbesserung vor (0,08 Punkte) im Vergleich zu einer Verschlechterung unter ERT (-0,41 Punkte). Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte für die MCS jedoch nicht gezeigt werden.

In den Langzeitstudien blieben die Summenskalen weitestgehend stabil, was bei einer progressiven Erkrankung wie dem Morbus Fabry anzeigt, dass die Patienten ihre Lebensqualität unter Migalastat-Behandlung erhalten können.

Sicherheit

Insgesamt zeigt Migalastat ein gutes Sicherheitsprofil. Keiner der untersuchten Endpunkte wies eine statistische Signifikanz für den Vergleich zwischen Migalastat und ERT auf. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat bei 94 % der Patienten unter Migalastat und bei 100 % der Patienten unter ERT auf. Die meisten UE waren mild bis moderat in ihrer Ausprägung. Schwere UE wurden bei 3 Patienten (9 %) unter Migalastat und bei 2 Patienten (11 %) unter ERT beobachtet. Bei 7 Patienten (21 %) der Migalastat-Gruppe und bei 7 Patienten der ERT-Gruppe (39 %) traten schwerwiegende UE (SUE) auf. In der Studie AT1001-12 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Auf Ebene der Auswertungen der UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich weder auf SOC- noch auf PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Langzeitstudien bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Migalastat und weisen auf keine neuen Sicherheitssignale hin.

Fazit

Über die Studien hinweg zeigen sich sowohl wirkungsspezifische als auch anwendungsbedingte patientenrelevante Vorteile einer Migalastat-Therapie. Obwohl Migalastat einen Vorteil gegenüber der ERT in der Lebensqualität zeigt, kann für diesen statistisch signifikanten Effekt keine klinische Relevanz belegt werden. Dem natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry kann mit Migalastat wirksam Einhalt geboten werden, was sich über die Stabilisierung der Nierenfunktion sowie die Reduktion des LVMi zeigt. Mit Morbus Fabry assoziierte klinische Ereignisse zeigten sich seltener unter Migalastat als unter ERT und waren auch in der Langzeitanwendung von niedriger Inzidenz. 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. Hingegen wird die ERT überwiegend in der Leber und der Milz aufgenommen und passiert nicht die Blut-Hirnschranke.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ERT) wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als nicht belegt angesehen.

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 Glycosphingolipide. Klinisch stehen beim Morbus Fabry der Nierenfunktionsverlust, die Linksventrikuläre Hypertrophie, Schlaganfälle/transitorische ischämische Attacken (TIA) und Fabry-assoziierte Schmerzen im Vordergrund.

Morbus Fabry tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei die männlichen Patienten früher Symptome zeigen als weibliche Patienten. Das Erkrankungsalter liegt bei männlichen Patienten typischerweise zwischen 3 und 10 Jahren und bei weiblichen zwischen 6 und 15 Jahren. Es zeigt sich jedoch eine breite Variabilität des Schweregrades und des Lebensalters bei Symptombeginn. Klassisch betroffen sind Jungen und Männer, bei denen keine oder kaum residuale Aktivität der α -Galaktosidase A vorliegt. Im Vergleich weisen weibliche Patienten öfter einen leichteren Krankheitsverlauf auf, aber auch schwere Verlaufsformen sind möglich. Durchschnittlich sinkt die Lebenserwartung von unbehandelten männlichen Patienten um 20 Jahre und von unbehandelten 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 folgenschwer sein und einen langen Leidensweg einleiten.

Die Zielpopulation umfasst die deutsche Bevölkerung ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Seit 2001 steht Patienten mit Morbus Fabry die ERT als Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen dieser Therapie wird dem Patienten eine rekombinante α -Galaktosidase A als Infusion verabreicht. Insgesamt liegen nur wenige Daten aus Placebo-kontrollierten Studien vor. Die klinische Anwendung der ERT ist zum Teil durch die geringe biologische Verteilung, eine hohe Verlustrate durch Aufnahme in die bei Morbus Fabry nicht betroffene Leber, die kurze Halbwertszeit und die immunogenen Reaktionen nach i. v. Verabreichung eingeschränkt.

Jedes rekombinant verabreichte Protein kann bei Patienten eine Immunogenitätsreaktion hervorrufen. Im einfachsten Fall neutralisieren Immunglobulin G-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 die Darreichungsform und die Häufigkeit der Infusionen eine erhebliche Belastung für den Gesundheitsdienstleister, den Patienten, deren Familie und die Gesellschaft.

Migalastat ist ein oral einzunehmendes pharmakologisches Chaperon („Faltungshelfer“) mit Wirkung auf das körpereigene Enzym α -Galaktosidase A. Es ist indiziert zur Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Den Morbus 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 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 in den Lysosomen und ähnelt so eher der natürlichen Enzymfunktion als die i. v. 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	Migalastat (Galafold®)	19 – 458
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. (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®)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	nicht belegt	19 – 458
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	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.	234.689,26 €
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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Replagal ist zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galaktosidase A-Mangel) angezeigt.	Agalsidase alfa (Replagal [®])	Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galaktosidase A-Mangel)	315.099,56 €
A	Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Agalsidase beta (Fabrazyme [®])	Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel)	286.881,86 €

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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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 % und durch die Einnahme mit Kaffee um ca. 60 % (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Es sind mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold keine Nahrungsmittel und kein Koffein zu sich zu nehmen, was einem Nüchternsein von mindestens 4 Stunden entspricht (siehe Abschnitt 4.5).

Während der 4 Stunden Nüchternsein kann der Patient Wasser (klar, aromatisiert, gesüßt), Fruchtsäfte ohne Fruchtfleisch und koffeinfreie kohlenensäurehaltige 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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Kinder und Jugendliche

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

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.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Migalastat

Die gleichzeitige Einnahme von Migalastat mit Koffein verringert die systemische Exposition von Migalastat (AUC und C_{max}), was die Wirksamkeit von Galafold verringern kann (siehe Abschnitt 5.2). Die Verabreichung von Koffein mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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 Nebenwirkungen**Zusammenfassung 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Herzerkrankungen		Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Nasenbluten
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 21 Jugendlichen (von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Gewicht von ≥ 45 kg) basiert auf 1-Jahres-Sicherheitsdaten aus der offenen Studie AT1001-020, in der die Teilnehmer dasselbe Dosierungsschema erhielten wie Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine altersspezifischen Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet. Basierend auf diesen Daten sind 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Adresse: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> 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 1 250 mg und 2 000 mg beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Benommenheit.