

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Migalastat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.08.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Migalastat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von Morbus Fabry bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Migalastat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta festgelegt. Dies entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Migalastat wird die Studie ATTRACT herangezogen. Dabei handelt es sich um eine offene RCT mit mehreren Studienphasen. In der Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren mit bestätigter Morbus Fabry-Diagnose eingeschlossen. Zudem musste für den Studieneinschluss bei den Patientinnen und Patienten eine Migalastat-sensitive Mutation des Gens, das für α -Galaktosidase A (GLA-Gen) kodiert, mittels Genotypisierung bestätigt werden. Die Behandlung mit Enzyersatztherapie

musste mindestens 12 Monate vor Studienbeginn initiiert worden sein. Weitere Voraussetzung für Studieneinschluss war eine glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min/1,73m².

Insgesamt wurden 60 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1,5:1 entweder zu einer Behandlung mit Migalastat (N = 36) oder zu einer Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta (N = 24) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht und Urinprotein (< 100 mg / 24 h; ≥ 100 mg / 24 h). Die Behandlung mit Migalastat oder mit Enzymersatztherapie erfolgte 18 Monate und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation. Im Vergleichsarm führten die Patientinnen und Patienten ihre zu Studienbeginn bestehende Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta während der Studie fort. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mussten ihre bestehende Enzymersatztherapie beenden, bevor die Therapie mit Migalastat initiiert wurde.

Diese 18-monatige randomisierte Studienphase bildet den Vergleich der zu bewertenden Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und ist relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Nach der 18-monatigen randomisierten Phase schloss sich eine für alle in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten optionale 12-monatige Extensionsphase an, in der Migalastat in einem Studienarm unverblindet verabreicht wurde.

Primäre Endpunkte der Studie sind die Veränderung der gemessenen glomerulären Filtrationsrate mit Iohexol (mGFR) pro Jahr nach 18 Monaten und die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) pro Jahr nach 18 Monaten. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Vom pU vorgelegte Auswertungspopulation

Der pU legt in Modul 4 A Daten zu einer Auswertungspopulation vor, die er als modified Intention to treat (mITT) bezeichnet. Dabei schließt er für diese Population insgesamt 8 Patientinnen und Patienten aus. Zu einem schließt er jeweils 2 Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm und Vergleichsarm aus und begründet dies damit, dass die Bestimmung der Migalastat-sensitiven Mutation mittels validiertem Good Laboratory Practice (GLP)-Assay für diese 4 Patientinnen und Patienten nicht bestätigt wurde. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass der validierte GLP-Assay die exakteren Ergebnisse liefert, sodass der Ausschluss der 4 Patientinnen und Patienten adäquat ist. Des Weiteren schließt der pU weitere 3 Patientinnen und Patienten wegen zurückgezogener Einwilligung vor Gabe der 1. Studienmedikation aus. Der Ausschluss dieser 3 Patientinnen und Patienten ist nicht sachgerecht, da dadurch das Intention-to-treat(ITT)-Prinzip verletzt ist. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ATTRACT als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Gesamtmortalität, kardialen Morbidität, zerebrovaskulären Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 [SF-36v2]), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von Verletzung des Intention-to-treat-Prinzips als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial zusätzlich aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor. Für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs liegt zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial vor, weil ein relevanter Anteil an Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Kardiale Morbidität und zerebrovaskuläre Morbidität

Für die Endpunkte kardiale Morbidität (bestehend aus Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, neue symptomatische Arrhythmie und Herzinsuffizienz) und zerebrovaskuläre Morbidität (bestehend aus Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (erhoben anhand des BPI-SF), Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry, renale Morbidität

Für die Endpunkte Schmerz, Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry (bestehend aus renaler, kardialer und zerebrovaskulärer Morbidität) und renale Morbidität (bestehend aus Abnahme der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² und Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins ≥ 33 %) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels des SF-36v2 erfasst.

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für den Endpunkt körperlicher Summenscore kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Migalastat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Migalastat im Vergleich zu einer Enzymersatztherapie. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Agalsidase alfa oder Agalsidase beta, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat.

Tabelle 3: Migalastat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta	Zusatznutzen nicht belegt ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie ATTRACT wurden nur Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Vorbehandlung eingeschlossen. Die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient war in der Studie 18 Jahre alt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 sowie der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2021 ab. Dort hatte der G-BA 2016 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und 2021 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Migalastat festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.