

# Migalastat (Morbus Fabry)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 10th, 11th, and 12th segments from the left.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-88

Version: 1.0

Stand: 13.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1672

DOI: 10.60584/A23-88

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Migalastat (Morbus Fabry) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

16.08.2023

## Interne Projektnummer

A23-88

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-88>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Migalastat (Morbus Fabry); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-88>.

### **Schlagwörter**

Migalastat, Fabry-Krankheit, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT01218659

### **Keywords**

Migalastat, Fabry Disease, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT01218659

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Isabelle Paulußen
- Tobias Effertz
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Kristina Schaubert

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Migalastat 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.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.11
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.11
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.20
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.20
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.25
I 4.3 Ergebnisse .....	I.26
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.30
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.31
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.31
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.33
I 6 Literatur .....	I.35
I Anhang A Suchstrategien.....	I.37
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.38
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.42

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Migalastat.....	I.5
Tabelle 3: Migalastat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Migalastat.....	I.10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie .....	I.11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie.....	I.13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie .....	I.14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie.....	I.16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie.....	I.18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie .....	I.21
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie.....	I.25
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie.....	I.27
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie.....	I.28
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Migalastat vs. Enzyersatztherapie .....	I.32
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Migalastat im Vergleich zu Enzyersatztherapie.....	I.33
Tabelle 16: Migalastat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.34
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie .....	I.39
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie ...	I.41

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLA	$\alpha$ -Galaktosidase-A-Gen
GLP	Good Laboratory Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mGFR	gemessene glomeruläre Filtrationsrate
MITT	modified Intention to treat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschtes Ereignis

## 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 ( $\alpha$ -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 <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

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;  $\geq 100$  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  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins  $\geq 33$  %) 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 ( $\alpha$ -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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
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.

## I 2 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 ( $\alpha$ -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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Migalastat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -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 (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Migalastat (Stand zum 15.05.2023)
- bibliografische Recherche zu Migalastat (letzte Suche am 15.05.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Migalastat (letzte Suche am 15.05.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Migalastat (letzte Suche am 15.05.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Migalastat (letzte Suche am 04.09.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>a</sup>

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja / nein [Zitat])
AT1001-012 (ATTRACT <sup>e</sup> )	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5,6]

a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta  
b. Studie, für die der pU Sponsor war  
c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ATTRACT herangezogen. Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein.

Zusätzlich legt der pU in Modul 4 A Ergebnisse der 1-armigen Studien AT1001-041 und AT1001-042 vor [7,8]. In den beiden Studien AT1001-041 und AT1001-042 wurden Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry Diagnose eingeschlossen, die bereits in einer vorangegangenen Studie Migalastat als Monotherapie erhalten haben. Der pU zieht diese beiden 1-armigen Studien nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, sondern stellt die Ergebnisse lediglich ergänzend dar. Dies ist sachgerecht.

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzymersatztherapie<sup>a</sup>

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
ATTRACT	RCT, parallel, offen	Patientinnen und Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren mit bestätigter Morbus Fabry-Diagnose und einer zugrunde liegenden Mutation des Gens, das für $\alpha$ -Galaktosidase A (GLA-Gen) <sup>c</sup> kodiert, welche als Migalastat-sensitiv klassifiziert wurde	Migalastat (N = 36) Enzymersatztherapie <sup>a</sup> (N = 24)  davon relevante Auswertungspopulation <sup>d</sup> : Migalastat (n = 34) Enzymersatztherapie <sup>a</sup> (n = 18)	Screening: 2 Monate  Behandlung: 18 Monate  Nachbeobachtung: 1 Monat <sup>e</sup>	25 Zentren in: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, Österreich, Vereinigtes Königreich und den USA  09/2011–05/2015 Datenschnitt 18 Monate: 27.05.2014	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veränderung der mGFR<sub>iohexol</sub> pro Jahr nach 18 Monaten</li> <li>▪ Veränderung der eGFR pro Jahr<sup>f</sup> nach 18 Monaten</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</li> </ul>
<p>a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Gemäß Studienprotokoll gemessen mit dem in vitro HEK-293 zellbasierten Assay. Nach Abschluss der Rekrutierung wurde der HEK-293 zellbasierte Assay auf den validierten Good-Laboratory-Practice(GLP)-Assay umgestellt. Dadurch wurden 4 Patientinnen und Patienten mit zuerst als „responsiv“ klassifizierten Mutationen als Patienten mit nicht-Migalastat-sensitiven Mutationen eingestuft.</p> <p>d. Population mit bestätigter GLA Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro mittels GLP-Assay gezeigt werden konnte. Für die Auswertungspopulation wurden von der randomisierten Population jeweils 2 Patientinnen und Patienten in jedem Behandlungsarm wegen fehlender Bestätigung der Migalastat-sensitiven Mutation mittels GLP-Assay ausgeschlossen. Des Weiteren wurden für die ausgewertete Population im Vergleichsarm weitere 4 Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender mGFR-Messung (eine Patientin bzw. ein Patient) und zurückgezogener Einwilligung vor Gabe der 1. Studienmedikation (3 Patientinnen und Patienten) ausgeschlossen.</p> <p>e. Die Nachbeobachtungsvisite entfiel für Patientinnen und Patienten, die nach Ende der 18-monatigen Behandlungsphase an der optionalen Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnahmen.</p> <p>f. gemessen als eGFR CKD-EPI</p> <p>CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLA: <math>\alpha</math>-Galaktosidase-A-Gen; GLP: Good Laboratory Practice; HEK-293: Human Embryonic Kidney-293; mGFR: gemessene glomeruläre Filtrationsrate; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzymersatztherapie<sup>a</sup>

Studie	Intervention	Vergleich
ATTRACT	Migalastat 123 mg oral, alle 2 Tage <sup>b</sup>	Enzymersatztherapie i. v. <sup>c</sup>
<p><b>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erforderlich: Enzymersatztherapie-Behandlung <math>\geq 12</math> Monate vor Studienbeginn, mit stabiler Dosierung über den letzten 3 Monaten<sup>d</sup>; Fortführung dieser Behandlung für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten während der 2-monatigen Screening-Phase</li> <li>▪ bei stabiler ACE-Hemmer- oder Angiotensin-Rezeptorblocker-Einnahme über <math>\geq 4</math> Wochen vor Studienbeginn war die Weiternahme während der Studie erlaubt<sup>e</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miglitol, Miglustat</li> </ul>		
<p>a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta  b. An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ während der Studienperiode eingenommen. Diese Kapsel unterschied sich bezgl. des Aussehens von Migalastat.  c. Die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm haben ihre Vorbehandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta während der Studie fortgeführt.  d. Die stabile Dosis sollte <math>\geq 80</math> % der zugelassenen Dosis entsprechen.  e. Anpassung oder Start einer Begleitbehandlung mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblockern, direkten Renininhibitoren, NSAR, oder andere Medikamente, welche die renale Perfusion beeinflussen (z. B. Medikamente für Bluthochdruck), nur mit Vorsicht für Patientinnen und Patienten mit CKD</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; CKD: chronische Nierenerkrankung; i. v.: intravenös; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie ATTRACT ist 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  $\alpha$ -Galaktosidase A (GLA-Gen) kodiert, mittels Genotypisierung bestätigt werden. Die Behandlung mit Enzymersatztherapie musste mindestens 12 Monate vor Studienbeginn initiiert worden sein. Weitere Voraussetzung für Studieneinschluss war eine glomeruläre Filtrationsrate  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

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;  $\geq 100$  mg / 24 h). Die Behandlung mit Migalastat oder mit Enzymersatztherapie erfolgte 18 Monate und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [9-11]. Im Interventionsarm wurde Migalastat alle 2 Tage eingenommen. An den Tagen zwischen den Migalastateinnahmen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ eingenommen. Laut Fachinformation von Migalastat ist die Einnahme einer „Reminder-Kapsel“ nicht vorgesehen. Dies hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung. Im Vergleichsarm führten die Patientinnen und Patienten ihre

zu Studienbeginn bestehende Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta während der Studie fort. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mussten ihre bestehende Enzyersatztherapie 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).

### **Datenschnitt**

Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zum finalen Datenschnitt zu Monat 18 der Studie ATTRACT vom 27.05.2014 heran. Dieser finale Datenschnitt war a priori geplant und erfolgte zu dem Zeitpunkt, als die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die 18-monatige randomisierte Studienphase beendet hatte.

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzymersatztherapie<sup>a</sup>

Studie Charakteristikum Kategorie	Migalastat N <sup>b</sup> = 34	Enzymersatztherapie <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 18
<b>Studie ATTRACT</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (13)	45 (15)
Geschlecht [w / m], %	59 / 41	56 / 44
Abstammung, n (%)		
weiß	28 (82)	17 (94)
asiatisch	5 (15)	1 (6)
verschiedene	1 (3)	0 (0)
Zeit seit Fabry Diagnose [Jahre], MW (SD)	9,6 (10,9)	13,9 (13,5)
Enzymersatztherapie zu Studienbeginn, n (%)		
Agalsidase alfa	22 (65)	11 (61)
Agalsidase beta	11 (32)	7 (39)
keine Angabe	1 (3)	0 (0)
Gebrauch von ACEi / ARB / Ri zu Studienbeginn, n (%)	16 (47)	10 (56)
24-Stunden-Urinprotein zu Studienbeginn [mg/24 h]		
MW (SD)	260 (422)	417 (735)
Median [Min; Max]	124 [0; 2282]	172 [0; 3154]
Urinalbumin:Kreatinin-Verhältnis [mg/mmol]		
MW (SD)	13,6 (28,9)	21,9 (47,1)
Median [Min; Max]	2,6 [0,3; 155,9]	5,8 [0,5; 197,0]
mGFR <sub>iohexol</sub> [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], MW (SD)	82,3 (16,9)	81,4 (23,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
<p>a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta  b. Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertungspopulation.  c. Es liegen keine Angaben zur Auswertungspopulation vor. In der ITT Population haben 3 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Studie vor Gabe der 1. Studienmedikation, sowie 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 3 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nach Behandlungsbeginn abgebrochen. Grund für den Studienabbruch für alle Patientinnen und Patienten war Rückzug der Einwilligung.</p> <p>ACEi: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; mGFR: gemessene glomeruläre Filtrationsrate; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Ri: Renin-Inhibitor; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten der Auswertungspopulation waren im Mittel 51 bzw. 45 Jahre alt, etwas mehr als die Hälfte männlich und mehrheitlich weißer Abstammung. Die Zeit seit der Diagnose

unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungsarmen (im Mittel 10 Jahre im Interventionsarm und 14 Jahre im Kontrollarm). Ebenso ist das Urinalbumin: Kreatinin-Verhältnis unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (im Mittel 14 mg/mmol im Interventionsarm und 22 mg/mmol im Kontrollarm). Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird jedoch davon ausgegangen, dass die Charakteristika der Patientinnen und Patienten insgesamt hinreichend vergleichbar sind. Angaben zum Therapieabbruch und Studienabbruch liegen zur Auswertungspopulation nicht vor.

### **Vom pU vorgelegte Auswertungspopulation**

Der pU legt in Modul 4 A Daten zur Auswertungspopulation vor, die er als modified Intention to treat (mITT) bezeichnet. Dabei schließt er 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 während der Studie die Bestimmung der Migalastat-sensitiven GLA-Mutation von einem Human Embryonic Kidney-293-293 Cell-based Assay auf den validierten Good-Laboratory-Practice(GLP)-Assay umgestellt wurde, in dem für diese 4 Patientinnen und Patienten die Migalastat-sensitiven Mutation 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 mit nicht bestätigter GLA-Mutation 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 (I 4.2).

### **Einschränkungen der Studie ATTRACT**

#### ***Keine Angaben zum Vorgehen beim Wirkungsabfall der bestehenden Enzyersatztherapie***

Laut der S1-Leitlinie zu Morbus Fabry kann es bei Patientinnen und Patienten mit einer Enzyersatztherapie zu einem Wirkungsabfall kommen [12]. Ist dies der Fall, sollte eine Antikörperbestimmung erfolgen und es könnte ein Präparatewechsel in Erwägung gezogen werden. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie in der Studie bei einem Wirkungsabfall der Enzyersatztherapie vorzugehen ist und ob ein Wechsel des Wirkstoffs möglich war. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine klaren Kriterien für die Definition eines Wirkungsabfalls vor. Es liegen auch keine Informationen vor in welchen Fällen und wie oft ein Wirkstoffwechsel notwendig ist. Daher bleibt diese Unsicherheit ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

#### ***Unklarheiten bei der Dokumentation der Begleitbehandlung***

In den Studienunterlagen wurde bei den Begleitbehandlung dokumentiert, dass im Interventionsarm 4 bis 5 Patientinnen und Patienten der Safety-Population Agalsidase alfa und / oder Agalsidase beta als Begleitbehandlung erhielten. Es ist jedoch unklar, ob es sich

tatsächlich um eine gleichzeitige Gabe von Migalastat und Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta handelt, da im Rahmen der Begleittherapie Wirkstoffe bereits ab einem Monat von dem Start der Studienmedikation dokumentiert wurden. Daher wird angenommen, dass es sich bei diesen wenigen Fällen um eine Dokumentation der Therapie vor Studienintervention handelt. Insgesamt entsteht hieraus keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

### Weitere Einschränkungen der Studienpopulation

In die Studie ATTRACT wurden nur Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren eingeschlossen und die jüngste Patientin bzw. der jüngste Patient war 18 Jahre alt. Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren legt der pU nicht vor.

Des Weiteren wurden in die Studie ATTRACT ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die Enzyersatztherapie seit mindestens 12 Monaten vor Studienbeginn bestand. Daten für Patientinnen und Patienten, die noch keine Vorbehandlung mit einer Enzyersatztherapie erhalten haben, liegen für die Bewertung nicht vor.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>a</sup>

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ATTRACT	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie ATTRACT auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Charakteristika der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen eine sehr gute Vergleichbarkeit gegenüber publizierten Charakteristika von Fabry-Patientinnen und -Patienten aus Europa bzw. Deutschland auf.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Schmerz erhoben anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)
  - Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry
  - renale Morbidität
  - kardiale Morbidität
  - zerebrovaskuläre Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - infusionsbedingte Reaktionen

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzymersatztherapie<sup>a</sup>

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Schmerz (BPI-SF)	Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry (kombinierter Endpunkt) <sup>b</sup>	Renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) <sup>c</sup>	Kardiale Morbidität (kombinierter Endpunkt) <sup>d</sup>	Zerebrovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) <sup>e</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen
ATTRACT	ja	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>f</sup>
<p>a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten renale, kardiale und zerebrovaskuläre Morbidität</p> <p>c. kombinierter renaler Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Abnahme der eGFR <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins <math>\geq 33</math> %, Komponente des kombinierten Endpunkts zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry</p> <p>d. kombinierter kardialer Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, neue symptomatische Arrhythmie und Herzinsuffizienz, Komponente des kombinierten Endpunkts zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry</p> <p>e. kombinierter zerebrovaskulärer Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

### Anmerkungen zu den Endpunkten

#### ***Kombinierter Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry***

Morbus Fabry ist eine Multiorganerkrankung deren Folgekomplikationen sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren. In der Studie ATTRACT wurden diese mit einem kombinierten Endpunkt zur klinischen Morbidität erfasst, der folgende Komponenten umfasst:

- renale Morbidität
- kardiale Morbidität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- Tod

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind. Der kombinierte Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry ist in der vorliegenden Operationalisierung nicht geeignet und wird nicht zur Bewertung herangezogen. Allerdings können einzelne Komponenten, deren Auswertung ebenfalls gemäß Studienplanung vorgesehen war, herangezogen werden. Dies wird im Folgenden anhand der einzelnen Komponenten erläutert.

#### *Renale Morbidität*

Die renale Morbidität wurde mittels folgender Einzelkomponenten operationalisiert:

- Abnahme der eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mit dem erniedrigten eGFR  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> relativ zu Studienbeginn)
- Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins  $\geq 33$  % (mit dem erhöhten Protein  $\geq 300$  mg relativ zu Studienbeginn)

Grundsätzlich ist die Untersuchung der renalen Morbidität relevant für das Anwendungsgebiet Morbus Fabry. Der Endpunkt renale Morbidität ist in der vorliegenden Situation jedoch nicht patientenrelevant. Dies wird für die Einzelkomponenten im Folgenden erläutert. Eine Abnahme der eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist nicht zwangsläufig patientenrelevant. Aufgrund der hohen mittleren mGFR-Ausgangswerte (siehe Tabelle 8) ist nicht davon auszugehen, dass eine Abnahme der eGFR um  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet. In gleicher Weise ist unter Berücksichtigung der mittleren 24-Stunden-Urinprotein-Ausgangswerte (siehe Tabelle 8) nicht davon auszugehen, dass ein Anstieg um  $\geq 33$  % für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet.

#### *Kardiale Morbidität*

Die kardiale Morbidität wurde mittels folgender Einzelkomponenten operationalisiert:

- Myokardinfarkt
- instabile Angina pectoris nach dem American College of Cardiology / American Heart Association
- neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Gleichstrom-Kardioversion, Herzschrittmacher oder Implantation eines Defibrillators
- Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse III oder IV

Alle diese Einzelkomponenten stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Zwar können diese Einzelkomponenten eine unterschiedliche Schwere aufweisen, zeichnen sich jedoch alle durch eine ausgeprägte Symptomatik aus und können lebensbedrohlich sein. Myokardinfarkte und instabile Angina pectoris sind in der Studie nicht aufgetreten. Der Endpunkt kardiale Morbidität wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Zerebrovaskuläre Morbidität*

Die zerebrovaskuläre Morbidität wurde mittels folgender Einzelkomponenten operationalisiert:

- Schlaganfall
- transitorische ischämische Attacke (TIA)

Sowohl Schlaganfall als auch TIA stellen patientenrelevante Ereignisse dar. In der Studie sind jedoch keine Schlaganfälle aufgetreten. Es ist 1 TIA-Ereignis aufgetreten. Unter Betrachtung der UEs wird davon ausgegangen, dass die aufgetretene TIA schwerwiegend war. Der Endpunkt zerebrovaskuläre Morbidität wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Um kombinierte Endpunkte heranziehen zu können, sind Angaben zu den Ergebnissen der eingehenden Einzelkomponenten erforderlich. Der pU hat in dem für die Bewertung vorliegenden Modul 4 A keine Angaben hierzu vorgelegt. Er begründet sein Vorgehen nicht. Dies ist insofern nicht nachvollziehbar, als er diese Angaben in der Nutzenbewertung des G-BA im Jahr 2016, die ebenfalls auf der Studie ATTRACT basiert, vorgelegt hat. In der vorliegenden Bewertung wird daher auf diese Angaben zurückgegriffen [5,6].

#### **Schmerz erhoben mittels BPI-SF**

Für den Endpunkt Schmerz legt der pU sowohl Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Der pU legt in seinem Dossier für den BPI-SF Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um  $\geq 15\%$  ( $\geq 1,5$  Punkte) der Skalenspannweite vor (Skalenspannweite 0 bis 10). Für das Verfahren der Nutzenbewertung wird eine Veränderung um  $\geq 1,5$  Punkte als klinisch relevante Veränderung angesehen. Für die Responderanalysen betrachtet der pU den Auswertungszeitraum bis Monat 18. Eine Patientin oder ein Patient wird in den Analysen des pU somit als Responder gewertet, wenn sie oder er zu (irgend-)einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Verschlechterung bzw. Verbesserung aufweist. In der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung ist jedoch die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt relevant (d. h. in der Studie ATTRACT am Studienende zu Monat 18). Solche Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 liegen jedoch für den Endpunkt Schmerz nicht vor. Bei den vorgelegten stetigen Auswertungen des BPI-SF der Änderung zu Monat 18 im Vergleich zu Studienbeginn beträgt

der Unterschied im Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen jedoch > 15 Prozentpunkte (19 Prozentpunkte). Daher sind auch diese Auswertungen für die vorliegende Bewertung nicht geeignet.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU sowohl Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Der pU legt in seinem Dossier für den SF-36v2 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um 9,4 (körperlicher Summenscore) bzw. 9,6 Punkte (psychischer Summenscore) vor. Dies entspricht jeweils 15 % der Skalenspannweite und wird als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung angesehen (zur ausführlichen Begründung siehe Nutzenbewertung A21-86 [13]). Für die Responderanalysen betrachtet der pU den Auswertungszeitraum bis Monat 18. Wie bereits beim Endpunkt Schmerz erhoben mittels BPI-SF beschrieben, ist in der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt relevant (d. h. in der Studie ATTRACT am Studienende zu Monat 18). Solche Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 liegen jedoch auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht vor. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen der Änderung zu Woche 18 im Vergleich zu Studienbeginn herangezogen.

### ***Endpunktkategorie Nebenwirkungen***

Der pU legt Auswertungen zu den Nebenwirkungen vor, die jegliche UEs unabhängig von den Symptomen der Erkrankung bzw. Nebenwirkungen der Studienmedikation beinhalten. Da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert, ist die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Therapie und Ereignissen der Grunderkrankung nicht eindeutig möglich. Dies wird bei der Beurteilung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Infusionsbedingte Reaktionen stellen für die vorliegende Nutzenbewertung eine relevante Nebenwirkung dar, da laut Fachinformation die Wirkstoffgabe von Agalsidase alfa und Agalsidase beta häufig zu infusionsbedingten Reaktionen führt [10,11]. In der Studie ATTRACT wurde dieser Endpunkt jedoch nicht erhoben.

### ***Endpunkt zur Änderung der Nierenfunktion***

Der Endpunkt Änderung der Nierenfunktion pro Jahr (ermittelt anhand der jährlichen Änderung der eGFR sowie mGFR) wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Änderung der Nierenfunktion anhand der glomerulären Filtrationsrate ist nicht zwangsläufig patientenrelevant. Unter Berücksichtigung der hohen mittleren mGFR-Ausgangswerte (siehe

Tabelle 8) und der in der Studie gemessenen geringen Änderung der Nierenfunktion (mittlere Änderung pro Jahr von ca. -3 bzw. -4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> anhand mGFR ermittelt) ist nicht davon auszugehen, dass der Endpunkt für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet.

#### I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>a</sup>

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Schmerz (BPI-SF)	Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry (kombinierter Endpunkt) <sup>b</sup>	Renale Morbidität (kombinierter Endpunkt) <sup>c</sup>	Kardiale Morbidität (kombinierter Endpunkt) <sup>d</sup>	Zerebrovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt) <sup>e</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen
ATTRACT	N	H <sup>f</sup>	- <sup>h</sup>	- <sup>h</sup>	- <sup>h</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f, i</sup>	H <sup>f, g</sup>	H <sup>f, i</sup>	- <sup>h</sup>
<p>a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta                      b. kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten renale, kardiale und zerebrovaskuläre Morbidität                      c. kombinierter renaler Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Abnahme der eGFR <math>\geq 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins <math>\geq 33</math> %                      d. kombinierter kardialer Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, neue symptomatische Arrhythmie und Herzinsuffizienz                      e. kombinierter zerebrovaskulärer Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke                      f. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von Verletzung des ITT-Prinzips; zur Begründung siehe I 3.2 der vorliegenden Dossierbewertung                      g. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können                      h. keine geeigneten Daten vorhanden (siehe Abschnitt I 4.1)                      i. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;                      SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;                      UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Gesamtmortalität, kardialen Morbidität, zerebrovaskulären Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2), SUEs und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von

Verletzung des ITT-Prinzips als hoch eingestuft (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2). Für die Ergebnisse des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) liegt zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial 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. Für die Endpunkte Schmerz (erhoben mittels BPI-SF), Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry, renale Morbidität und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1).

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Migalastat mit einer Enzyersatztherapie bei Patientinnen und Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu den häufigen UEs sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzymersatztherapie<sup>a</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Migalastat		Enzymersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzymersatztherapie <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>ATTRACT</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	34	0 (0)	18	0 (0)	–
<b>Morbidität</b>					
Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry (kombinierter Endpunkt)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>				
renale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>				
kardiale Morbidität (kombinierter Endpunkt)	34	2 (6)	18	3 (17)	0,39 [0,08; 1,96]; 0,254
symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation	34	1 (3)	18	1 (6)	k. A.
ventrikuläre Tachykardie	34	1 (3)	18	0 (0)	k. A.
Kardioversion	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
Herzinsuffizienz	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
zerebrovaskuläre Morbidität (kombinierter Endpunkt)	34	0 (0)	18	1 (6)	0,38 [0,07; 2,06]; 0,261
Schlaganfall	34	0 (0)	18	0 (0)	–
transitorische ischämische Attacke (TIA)	34	0 (0)	18	1 (6)	k. A.
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	34	32 (94)	18	18 (100)	–
SUEs <sup>d</sup>	34	7 (21)	18	7 (39)	0,59 [0,26; 1,34]; 0,207
Abbruch wegen UEs	34	0 (0)	18	0 (0)	–
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>				
<p>a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta  b. Cochran-Mantel-Haenszel Methode; stratifiziert nach Geschlecht und Urinprotein (&lt; 100 mg / 24 h; ≥ 100 mg / 24 h)  c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung  d. relevanter Anteil an Ereignissen enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptome sein können</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>a</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Migalastat			Enzyersatztherapie <sup>a</sup>			Migalastat vs. Enzyersatztherapie <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW (SE) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW (SE) <sup>c</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>ATTRACT</b>							
<b>Morbidity</b>							
Schmerz (BPI-SF)				keine geeigneten Daten <sup>d</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36v2							
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>e</sup>	31	47,81 (10,81)	1,67 (1,21)	16	40,45 (10,65)	-3,35 (1,67)	5,02 [0,75; 9,30]; 0,022 SMD [95 %-KI]: 0,70 [0,08; 1,32] <sup>f</sup>
psychischer Summenscore (MCS) <sup>e</sup>	31	49,26 (10,58)	-0,04 (1,56)	16	50,60 (10,30)	-0,01 (2,21)	-0,02 [-5,48; 5,43]; 0,993
<p>a. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. MW und SE (Änderung zu Monat 18 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANCOVA-Auswertung; adjustiert nach Geschlecht, Alter und Ausgangswert; der geschätzte Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen zu Monat 18 dar.</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und KI der ANCOVA-Auswertung</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

## 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 TIA) 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 Enzymersatztherapie, 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  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins  $\geq 33$  %) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzymersatztherapie, 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 Enzymersatztherapie. 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 Enzymersatztherapie, 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 Enzymersatztherapie, 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 Enzymersatztherapie, 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Zum Merkmal Krankheitsschwere liegen keine geeigneten Analysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden sowohl dichotome Auswertungen (kardiale und zerebrovaskuläre Morbidität, Nebenwirkungen) als auch Auswertungen stetiger Daten (gesundheitsbezogene Lebensqualität) herangezogen (siehe Abschnitt I 4.1). Der pU legt für die stetigen Auswertungen jedoch keine Subgruppenanalysen vor. Bei den dichotomen Endpunkten ergeben sich aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Migalastat vs. Enzymersatztherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Migalastat vs. Enzymersatztherapie <sup>a</sup> Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Schmerz (BPI-SF)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
renale Morbidität	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kardiale Morbidität	6 % vs. 17 % RR: 0,39 [0,08; 1,96] p = 0,254	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
zerebrovaskuläre Morbidität	0 % vs. 6 % RR: 0,38 [0,07; 2,06] p = 0,261	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2 körperlicher Summenscore (PCS)	1,67 vs. –3,35 MD: 5,02 [0,75; 9,30] p = 0,022 SMD: 0,70 [0,08; 1,32] <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychischer Summenscore (MCS)	–0,04 vs. –0,01 MD: –0,02 [–5,48; 5,43] p = 0,993	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs <sup>f</sup>	21 % vs. 39 % RR: 0,59 [0,26; 1,34] p = 0,207	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 % RR: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Migalastat vs. Enzyzersatztherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Migalastat vs. Enzyzersatztherapie <sup>a</sup> Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<p>a. Agalsidase alfa und Agalsidase beta                      b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt                      c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub> bzw. KI<sub>u</sub>)                      d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung                      e. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.                      f. Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI<sub>u</sub>: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Migalastat im Vergleich zu Enzyzersatztherapie<sup>a</sup>

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunkte Schmerz (BPI-SF), Endpunkt zur klinischen Morbidität des Morbus Fabry, renale Morbidität und infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.	
<p>a. Agalsidase alfa und Agalsidase beta                      BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form</p>	

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Migalastat im Vergleich zu einer Enzyzersatztherapie.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -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 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Migalastat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Migalastat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	Agalsidase alfa oder Agalsidase beta	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>
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		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

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.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Amicus Therapeutics. A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT; study AT1001-012; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
3. Amicus Therapeutics. Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease [online]. 2018 [Zugriff: 13.09.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01218659>.
4. Amicus Therapeutics. A randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of AT1001 and enzyme replacement therapy (ERT) In patients with fabry disease and AT1001-responsive GLA mutations, who were previously treated with ERT [online]. [Zugriff: 13.09.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-022636-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022636-37).
5. Amicus Therapeutics. Migalastat (Galafold); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 02.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/237/#dossier>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Migalastat [online]. 2016 [Zugriff: 13.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/237/#nutzenbewertung>.
7. Amicus Therapeutics. Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat (AT1001-041) [online]. 2018 [Zugriff: 27.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01458119>.
8. Amicus Therapeutics. Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease [online]. 2020 [Zugriff: 27.10.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02194985>.
9. Amicus Therapeutics. Galafold 123 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Sanofi. Fabrazyme 35 mg, Fabrazyme 5 mg [online]. 2023 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Takeda. Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 28.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Üçeyler N, et al. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) 2022.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.10.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-86\\_osimertinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Migalastat**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
migalastat OR AT-1001 OR GR181413A

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
migalastat* OR AT-1001 OR AT1001 OR GR181413A

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
migalastat OR AT-1001 OR AT1001 OR GR181413A

## I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>b</sup>  
(mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Migalastat N = 34	Enzyersatztherapie <sup>b</sup> N = 18
<b>ATTRACT</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	32 (94)	18 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (68)	14 (78)
Bronchitis	2 (6)	3 (17)
Grippe	5 (15)	3 (17)
Nasopharyngitis	12 (35)	5 (28)
Sinusitis	3 (9)	3 (17)
Infektion der oberen Atemwege	4 (12)	1 (6)
Harnwegsinfektion	4 (12)	1 (6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (12)	1 (6)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (18)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (38)	7 (39)
Schwindelgefühl	5 (15)	2 (11)
Kopfschmerzen	9 (26)	4 (22)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (12)	1 (6)
Herzerkrankungen	5 (15)	2 (11)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (24)	7 (39)
Husten	3 (9)	4 (22)
Dyspnoe	1 (3)	2 (11)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (62)	9 (50)
Abdominalschmerz	5 (15)	2 (11)
Diarrhö	5 (15)	2 (11)
Gastritis	1 (3)	2 (11)
Übelkeit	5 (15)	2 (11)
Erbrechen	3 (9)	3 (17)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (12)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (24)	4 (22)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (44)	5 (28)
Arthralgie	3 (9)	2 (11)
Rückenschmerzen	3 (9)	2 (11)
Schmerz in einer Extremität	1 (3)	2 (11)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (6)	2 (11)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	2 (11)

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>b</sup>  
(mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Migalastat N = 34	Enzyersatztherapie <sup>b</sup> N = 18
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (38)	7 (39)
Ödem peripher	2 (6)	2 (11)
Untersuchungen	9 (26)	3 (17)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (18)	7 (39)
Schmerzen während eines Eingriffes	0 (0)	2 (11)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 10\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>b. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta</p> <p>c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 18: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>b</sup>

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Migalastat N = 34	Enzyersatztherapie <sup>b</sup> N = 18
<b>ATTRACT</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	7 (21)	7 (39)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (6)
Transitorische ischämische Attacke	0 (0)	1 (6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (6)
Vertigo	0 (0)	1 (6)
Herzerkrankungen	1 (3)	1 (6)
Herzinsuffizienz chronisch	0 (0)	1 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (6)
Dyspnoe	0 (0)	1 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	2 (11)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (6)
Eventrationshernie	0 (0)	1 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (9)	2 (11)
Asthenie	0 (0)	1 (6)
Brustkorbschmerz	3 (9)	0 (0)
Funktionsstörung eines Medizinprodukts	0 (0)	1 (6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>b. Agalsidase alfa oder Agalsidase beta</p> <p>c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

## I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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 ( $\alpha$ -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 m<sup>2</sup> 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  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre und  $\geq 45$  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.*

*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 m<sup>2</sup>) 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 ( $\geq 12$  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<sub>max</sub>), 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.*

### 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**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
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
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  $\geq 45$  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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.16</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.14

## II **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt den Morbus Fabry nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Migalastat [1] als Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

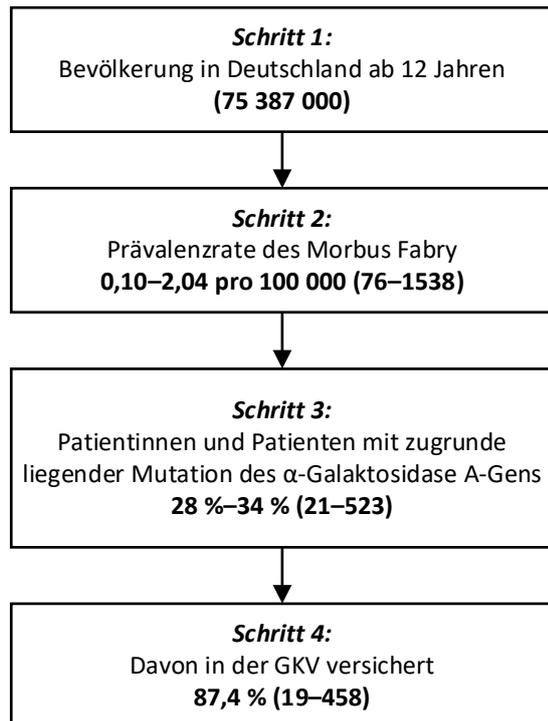
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in wirksamen, sicheren und evidenzbasierten Therapien, wobei er die S1-Leitlinie die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry referenziert [2]. Therapieziele seien eine Verlängerung der Lebenserwartung, eine Erhöhung der Lebensqualität sowie eine Verhinderung und Reduktion von Organmanifestationen und Beschwerden. Der pU betont, dass Einschränkungen der Enzymersatztherapie, wie z. B. die intravenöse Gabe und damit einhergehenden infusionsbedingte und immunologische Reaktionen durch eine orale Darreichungsform umgangen werden könnten. Ferner werden bisherige Wirkstoffe überwiegend von Organen (Leber, Milz) aufgenommen, die gar nicht von der Erkrankung betroffen seien.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind. Das Vorgehen des pU entspricht weitgehend dem Vorgehen im vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Migalastat als Orphan Drug vom aus dem Jahr 2021 [3].



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1: Bevölkerung in Deutschland ab 12 Jahre**

Der pU geht auf Grundlage der Angaben des Statistischen Bundesamtes zur 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2 mit einer moderaten Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo) von einer Bevölkerungszahl von 75 387 000 Personen ab 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2022 [4] aus.

### **Schritt 2: Prävalenzrate des Morbus Fabry**

Der pU führt seiner Angabe nach eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE (ursprünglich am 19.07.2021 im Rahmen des früheren Verfahrens [5]; sowie eine Aktualisierung am 15.05.2023 sowie eine Hand- und Schneeballsuche durch) und schließt 7 relevante, internationale Publikationen [6-12] mit Angaben zur Prävalenz des Morbus Fabry ein. Laut pU ergab die Suche keine Treffer mit bevölkerungsbezogenen Angaben für Deutschland.

Für die Untergrenze zieht der pU den in der Studie von Pinto et al. (2004) [10] für Nordportugal angegebenen Anteil des Morbus Fabry von 0,12/100 000 Fällen für den Zeitraum der Jahre 1982 bis 2001 heran. Der pU rechnet anschließend diese Geburts- in eine 1-Jahres-Prävalenzangabe auf Grundlage der von Orphanet zur Schätzung der Prävalenz

kongenitaler Erkrankungen vorgeschlagenen Formel [9] um. Unter Berücksichtigung der Reduktion der durchschnittlichen Lebenserwartung bei Betroffenen mit unbehandeltem Morbus Fabry (Frauen: ca. 10 Jahre; Männer: ca. 20 Jahre) [13,14], der durchschnittlichen Lebenserwartung in Deutschland (Frauen: 83,4 Jahre; Männer: 78,64 Jahre) [15] sowie der Verteilung der Geschlechter innerhalb der Bevölkerung (Frauen: 51 %; Männer: 49 %) [16], berechnet der pU eine gerundete Prävalenzrate von 0,10/100 000 Fällen.

Als Obergrenze verwendet der pU die in der Studie von Brennan et al. (2013) [6] für Nordengland geschätzte Prävalenzrate des Morbus Fabry von 1/49 000 (entsprechend rund 2,04/100 000) Fällen. In dieser Studie wurde eine Genom-Datenbank nach Morbus-Fabry-Fällen durchsucht. Zusätzlich wurde ein Kaskadentest mit klinischen Stammbäumen durchgeführt, um weitere Fälle in der Verwandtschaft zu identifizieren. Diese Angaben stammten aus dem Beobachtungszeitraum der Jahre 1981 bis 2011.

Der pU wendet die Prävalenzspanne von 0,10/100 000 bis 2,04/100 000 Fällen auf die in Schritt 1 berechnete Patientenzahl an und berechnet somit eine Spanne von 76 bis 1538 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender Mutation des $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens**

Die Zulassung von Migalastat ist gemäß Fachinformation [1] auf jene Patientinnen und Patienten beschränkt, die eine auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechende Mutation des  $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens aufweisen. Der pU zieht zur Bestimmung dieser Patientengruppe eine von ihm angefragte Expertenmeinung des Fabry Zentrums für interdisziplinäre Therapie des Universitätsklinikums Würzburg heran [17]. Darin wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry und Migalastat-sensitiven Mutationen des  $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens in Deutschland auf Grundlage einer unveröffentlichten, klinikinternen Datenerhebung auf 31 % (1. Schätzung) geschätzt. Gleichzeitig wird berichtet, dass über den Zeitraum von September 2010 bis Januar 2011 11 von 32 Patientinnen und Patienten (entsprechend einem Anteil von ca. 34 % [2. Schätzung]) als Träger von Migalastat-sensitiven Mutationen identifiziert wurde. Um die Unsicherheit beider Schätzungen hinreichend zu berücksichtigen, setzt der pU eine Unsicherheitsspanne von  $\pm 10$  % auf die 1. Schätzung an. Der pU wendet folglich die Anteilsspanne von 28 % (= 0,31 \* 0,9) bis 34 % (= 0,31 \* 1,1) auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl an und berechnet schließlich eine Spanne von 21 bis 523 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV mit zugrundeliegender Mutation des $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens**

Mittels eines berechneten GKV-Anteils von 87,4 % [4,18] errechnet der pU 19 bis 458 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

#### ***Zu Schritt 1: Bevölkerung in Deutschland ab 12 Jahre***

Es sei darauf hingewiesen, dass der pU keine hinreichenden Informationen zur Ermittlung der Anzahl an Personen ab 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2022 angibt, sodass diese Angabe nicht nachvollziehbar ist. Jedoch wird die Abweichung zu den Angaben in der 15. Bevölkerungsvorausberechnung [4] nicht als maßgeblich eingeschätzt.

#### ***Zu Schritt 2: Prävalenzrate des Morbus Fabry***

Der pU weist auf folgende, teilweise in der Übersichtsarbeit von Hoffmann et al. (2009) [19] beschriebenen Gründe für die erhebliche Schwankungsbreite der Prävalenzangaben hin, wodurch Unsicherheiten entstehen:

- uneinheitlicher und insbesondere bei Frauen sehr variabler klinischer Verlauf des Morbus Fabry
- Veränderung von diagnostischen Methoden und des Verständnisses der Erkrankung über die Zeit
- sehr späte Diagnose aufgrund der Vielzahl der Symptome und der unspezifischen Symptomatik und das insbesondere bei betroffenen Kindern bestehende hohe Risiko von Falschdiagnosen

Dem online zugänglichen Zusatzmaterial der Publikation von Brennan et al. (2013) [6] ist weiterhin zu entnehmen, dass das Alter der identifizierten Fälle nicht die gesamte Altersspanne der Zielpopulation umfasst. Dies kann zu einer potenziellen Unsicherheit bei der Verwendung dieser Prävalenzangabe für die vorliegende Zielpopulation führen.

Den potenziellen Unsicherheiten wird in diesem Schritt durch die Angabe einer Spanne durch den pU Rechnung getragen. Jedoch weisen die Studien, die der Unter- und Obergrenze zugrunde gelegt wurden [6,10], eine stark eingeschränkte Aktualität auf und beziehen sich auf Regionen außerhalb Deutschlands, sodass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist.

#### ***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender Mutation des $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens***

Die vom pU für diesen Schritt verwendete Anteilsspanne (28 % bis 34 %) ist mit Unsicherheit behaftet, da sie auf Angaben 1 Expertenaussage auf Basis von Daten 1 Universitätsklinik beruht. Zudem ist es wie in der Referenz auch angesprochen fraglich, ob die damals

angewendete Übersicht zur Definition von Mutationen, die auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen, auch noch heute Bestand hat und sich heute nicht ggf. abweichende Anteile ergeben.

### **Vergleich mit vorangegangenen Verfahren**

Im Hinblick auf vorherige Verfahren zu Migalastat sei der Hinweis gegeben, dass die Patientenzahlen im jetzigen Verfahren für die Altersgruppe ab 12 Jahren eine bessere Schätzung darstellen als die Summe der Patientenzahlen aus den vorherigen Verfahren von Migalastat für die Altersgruppe ab 16 Jahren [20] und für die Altersgruppe von 12 bis unter 16 Jahren [3] (21 bis 510 Patientinnen und Patienten). Der Grund hierfür ist, dass im Verfahren zu Migalastat für die Altersgruppe ab 16 Jahren [20] Personen unter 16 Jahren nicht aus der Zielpopulation ausgeschlossen wurden. Somit würden durch die Summenbildung zum einen Personen unter 12 Jahren berücksichtigt, welche nicht zur Zielpopulation gehören, und zum anderen käme es zu einer Doppelzählung von Personen im Alter von 12 bis unter 16 Jahren.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz des Morbus Fabry als genetische Erkrankung in den nächsten 5 Jahren zu erwarten sind.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Migalastat	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	19 bis 458	Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist insbesondere wegen der verwendeten Quelle [17] zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit zugrunde liegender Mutation des $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens und ihrer Übertragung auf die Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Da in den Fachinformationen von Migalastat, Agalsidase alfa und Agalsidase beta [1,21,22] keine Angaben zu einer maximalen Behandlungsdauer zu finden sind, geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Migalastat, Agalsidase alfa und Agalsidase beta entsprechen den Fachinformationen [1,21,22].

Der Verbrauch von Agalsidase alfa und Agalsidase beta richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [23] zugrunde. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 verfügbar [24]. Demzufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Dies hat keine Auswirkungen auf den Verbrauch.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Migalastat, Agalsidase alfa und Agalsidase beta geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2023 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation von Migalastat [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind, die sich regelhaft zwischen den betrachteten Therapien unterscheiden [1].

Der pU setzt für Agalsidase alfa und Agalsidase beta jeweils Kosten in Höhe von 7,70 € pro Gabe für die Infusion an. Dieser Betrag ergibt sich gemäß der Gebührenordnungsposition (GOP) 02100 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 2. Quartal 2023 und gilt für die ambulante Infusion.

Für Agalsidase alfa ist dies plausibel.

Für Agalsidase beta geht der pU ausschließlich von der ambulanten Abrechnung einer Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100) aus. Der Fachinformation zufolge kann die Infusionsdauer variieren, beträgt in Abhängigkeit der Verträglichkeit und dem Auftritt von infusionsbedingten Reaktionen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen jedoch mindestens 1,5 Stunden [22]. Demnach können hier ggf. andere Abrechnungsziffern zur Anwendung kommen, die mit höheren Kosten einhergehen.

Für die Zubereitung der parenteralen Lösung im Rahmen der Enzyersatztherapie wird keine Hilfstaxe angesetzt. Dies ist formal korrekt, da der aktuellen Version zur Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [25] kein Zuschlag für die Zubereitung von Enzyersatztherapien zu entnehmen ist.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Migalastat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 234 689,26 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten Arzneimittelkosten und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU sind plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Migalastat	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	234 689,26	0	0	234 689,26	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Agalsidase alfa		314 898,59	200,97	0	315 099,56	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Agalsidase beta	286 680,89	200,97	0	286 881,86		
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Es ließen sich nach Angaben des pU keine belastbaren Aussagen dazu machen, wie viele Patientinnen und Patienten von den Kontraindikationen (Überempfindlichkeit gegen die im Präparat enthaltenen aktiven Substanzen oder sonstigen Bestandteile) betroffen sind [1], sodass Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Migalastat nicht abschätzbar sind.

Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass eine Gabe von Migalastat bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) in Höhe von  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  nicht empfohlen wird. Dies kann einen Teil der Zielpopulation betreffen.

Nach Angaben des pU ist bei Migalastat von einer primär ambulanten Versorgung auszugehen, da die Einnahme als Hartkapsel durch die Patientin bzw. den Patienten im häuslichen Setting erfolgt.

Gemäß den Ausführungen des pU stellt Migalastat eine potentiell präferierte Therapiealternative von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry und einer Migalastat-sensitiven Mutation dar, da Migalastat aufgrund der oralen Darreichungsform infusionsbedingte Reaktionen vermeide.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Amicus Therapeutics Europe. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln. 2023.
2. Üçeyler N, et al. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [online]. 2022. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Migalastat (Morbus Fabry) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-25\\_migalastat\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-25_migalastat_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
4. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvoraus-berechnung für Deutschland [online]. 2022. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#lv=2>.
5. Amicus Therapeutics. Migalastat (Galafold); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 07.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/729/#dossier>.
6. Brennan P, Parkes O. Case-finding in Fabry disease: experience from the North of England. J Inher Metab Dis 2013; 37(1): 103-107. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9629-8>.
7. Koto Y, Sakai N, Lee Y et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab 2021; 133(3): 277-288. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.05.004>.
8. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281(3): 249-254. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.281.3.249>.
9. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben- Januar 2022 - Nummer 1. 2022.
10. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet 2004; 12(2): 87-92. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>.
11. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet 1999; 105(1-2): 151-156. <https://dx.doi.org/10.1007/s004399900075>.
12. Tsuboi K, Suzuki S, Nagai M. Descriptive epidemiology of Fabry disease among beneficiaries of the Specified Disease Treatment Research Program in Japan. J Epidemiol 2012; 22(4): 370-374.

13. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 30.
14. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. J Inher Metab Dis 2001; 24 Suppl 2: 13-14.
15. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. 2023.
16. Destatis. Bevölkerungsstand zum 31.12.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 20.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
17. Wanner C. Häufigkeit von amenable Mutationen. 2016.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
19. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(26): 440-447. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0440>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Migalastat: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 20.10.2023]. URL: [https://www.igwig.de/download/G16-04\\_Migalastat\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.igwig.de/download/G16-04_Migalastat_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
21. Takeda Pharmaceuticals International. Fachinformation Replagal 1 mg/ml. 2022.
22. Sanofi Aventis. Fachinformation Fabrazyme 35 mg Fabrazyme 5 mg. 2023.
23. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017 (Größe in m, Gewicht in kg) [online]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=77806471&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=99999999&p\\_ityp=H&p\\_fid](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=77806471&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=99999999&p_ityp=H&p_fid).
24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
25. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).