

# Migalastat (Morbus Fabry)

Addendum zum Projekt A23-88  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**ADDENDUM**

Projekt: A24-10

Version: 1.0

Stand: 26.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1707

DOI: 10.60584/A24-10

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Migalastat (Morbus Fabry) – Addendum zum Projekt A23-88

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

16.01.2024

## Interne Projektnummer

A24-10

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-10>

## 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); Addendum zum Projekt A23-88 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-10>.

### **Schlagwörter**

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

### **Keywords**

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

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ana Liberman
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu Morbidität, gesundheitsbezogenen         Lebensqualität und Nebenwirkungen.....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Responderanalysen zu mittels BPI-SF und SF-36v2 erhobenen patientenberichteten Endpunkten.....	2
2.1.2 Auswertungen zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion.....	3
<b>2.2 Verzerrungspotenzial.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Ergebnisse .....</b>	<b>4</b>
2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	6
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>8</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzymersatztherapie.....	5
Tabelle 2: Migalastat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36v2	Short Form Health Survey Version 2
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 16.01.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-88 (Migalastat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Responderanalysen für die Endpunkte Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Studienende (Monat 18)
- Einschätzung zur Eignung der nachgereichten Auswertungen für den Endpunkt der infusionsbedingten Reaktionen (Nebenwirkungen)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## **2 Bewertung**

Für die Nutzenbewertung von Migalastat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Agalsidase alfa oder Agalsidase beta bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ATTRACT eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-88 [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Auswertungen zu den mittels BPI-SF und SF-36v2 erhobenen Endpunkten bewertet. Weiterhin werden die Auswertungen zu den infusionsbedingten Reaktionen bewertet.

### **2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zu Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen**

#### **2.1.1 Responderanalysen zu mittels BPI-SF und SF-36v2 erhobenen patientenberichteten Endpunkten**

##### **Betrachtung der Verbesserung bei den Responderanalysen relevant für Nutzenbewertung**

Der pU legt in seiner Stellungnahme für die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen jeweils zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung um eine Responseschwelle von  $\geq 15\%$  der jeweiligen Skalenspannweite des Instruments vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen die Therapieziele in der Reduktion von Beschwerden, wie beispielsweise der Schmerzlinderung, und der Verbesserung der Lebensqualität [4]. Daher wird in der vorliegenden Bewertung die Verbesserung dieser Endpunkte betrachtet.

##### **Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 relevant für die Nutzenbewertung**

Für den Morbiditätsendpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2 lagen im Dossier [3] Responderanalysen zum Auswertungszeitraum bis Monat 18 vor. Dabei wurde eine Patientin oder ein Patient in den Analysen des pU als Responder gewertet, wenn sie oder er zu (irgend-)einem Zeitpunkt im Studienverlauf (bis Monat 18) eine Verbesserung um das Responsekriterium aufwies. 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 zum Studienende zu Monat 18). Daher waren die vom pU vorgelegten Responderanalysen für die Nutzenbewertung nicht geeignet. In seiner Stellungnahme hat der pU für die mittels BPI-SF und SF-36v2 erhobenen Endpunkte Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 vorgelegt. Dies ist sachgerecht.

### **Responsekriterium 15 % für die Nutzenbewertung relevant**

Der pU betrachtet in seinen Analysen des BPI-SF eine Veränderung um  $\geq 15\%$  der jeweiligen Skalenspannweite des Instruments als Responseschwelle. Dies entspricht einer Schwelle von  $\geq 1,5$  Punkten.

Beim körperlicher Summenscore des SF-36v2 (PCS) und psychischen Summenscore gibt der pU an ebenfalls das Responsekriterium  $\geq 15\%$  der jeweiligen Skalenspannweite zu betrachten. Für den körperlichen Summenscore (PCS) zieht er  $\geq 9,4$  Punkte und für den psychischen Summenscore (MCS)  $\geq 9,6$  Punkte als Responsekriterium heran. Diese Werte entsprechen  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite, die anhand der Normstichprobe von 2009 berechnet wird (PCS: normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70 bzw. des MCS: normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70). Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass in der Studie ATTRACT für die Auswertung des SF-36v2 die Normstichprobe von 1998 verwendet wurde. Bei Verwendung dieser Normstichprobe ergeben sich folgende Skalenspannweiten und Werte für das Responsekriterium von  $\geq 15\%$ :

- PCS: Skalenspannweite 4 bis 71 Punkte und  $\geq 10,05$  Punkte
- MCS: Skalenspannweite 2 bis 74 Punkte und  $\geq 10,80$  Punkte

Die vom pU vorgelegte Auswertungen können dennoch näherungsweise herangezogen werden.

Das in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendete Responsekriterium von  $\geq 15\%$  der jeweiligen Skalenspannweite entspricht den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [5] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Daher werden die Auswertungen dieser Responseschwelle jeweils für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Stärkster Schmerz gemessen mittels BPI-SF (Item 3) ist relevant für die Bewertung**

In der Studie ATTRACT war die Erhebung der Items 3-6 des BPI-SF (stärkste, geringste, durchschnittliche und momentane Schmerzen) geplant. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) war nicht geplant und entsprechende Daten liegen nicht vor. In der vorliegenden Bewertung wird daher allein der Endpunkt stärkster Schmerz (Item 3) herangezogen. Der Endpunkt Schmerzintensität (Items 3 bis 6) wird ergänzend dargestellt.

#### **2.1.2 Auswertungen zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion**

In der Studie ATTRACT erfolgt der Vergleich von Migalastat (orale Applikation) gegenüber einer Enzyersatztherapie, die als Infusion verabreicht wird. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion stellen daher eine relevante Nebenwirkung dar. In der Studie ATTRACT war

die Erhebung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion nicht geplant. In seiner Stellungnahme legt der pU post hoc operationalisierte Auswertungen zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor. Dabei betrachtet er ausschließlich verfahrensbedingte Ereignisse (Preferred Terms [PTs]) als relevant. Um diese zu identifizieren betrachtet der pU die in der Systemorganklasse (SOC) Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen aufgetretenen Ereignisse und wählt daraus die aus seiner Sicht relevanten PTs aus: Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs, Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren, Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion, Schmerzen während eines Eingriffs, Hypertonie bei einem Eingriff, Erbrechen in Zusammenhang mit einem Verfahren.

Die vom pU nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Durch die selektive Betrachtung von ausschließlich verfahrensbedingten Ereignissen, welche nur im Vergleichsarm auftreten können, liegen keine vergleichenden Daten vor. Um die notwendigen vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung zu erhalten, wäre grundsätzlich eine aggregierte Analyse aller für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion potenziell relevanten symptomatischen unerwünschten Ereignisse (UEs) (z. B. Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Fieber unabhängig davon ob im zeitlichen Zusammenhang mit einer Infusion oder nicht) erforderlich. Dabei sollten spezifische UEs, die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abbilden entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ]) beziehen und in beiden Studienarmen erhoben werden. So ist es auch in Studien mit einem Vergleich von oral und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich, diese Ereignisse in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Unabhängig davon sind die einzelnen unerwünschten Ereignisse in die UE-Auswertungen der Studie ATTRACT eingegangen.

## **2.2 Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF) sowie zu den Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) wird aufgrund von Verletzung des ITT-Prinzips als hoch eingestuft (zur detaillierten Begründung siehe A23-88). Zusätzlich liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor. Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor.

## **2.3 Ergebnisse**

Die Ergebnisse zu den Endpunkten stärkster Schmerz (BPI-SF) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) sind in Tabelle 1 dargestellt. Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben keine geeigneten Daten vor.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Migalastat vs. Enzyersatztherapie<sup>a</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Migalastat		Enzyersatztherapie <sup>a</sup>		Migalastat vs. Enzyersatztherapie <sup>a</sup> RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ATTRACT</b>					
<b>Morbidity</b>					
BPI-SF (Verbesserung um 15 % zu Monat 18)					
stärkster Schmerz (Item 3) <sup>b</sup>	34	5 (15)	18	3 (17)	0,87 [0,21; 3,69]; 0,855
<i>ergänzend dargestellt:</i>					
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) <sup>b</sup>	34	3 (9)	18	3 (17)	0,53 [0,10; 2,72]; 0,446
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2 (Verbesserung um 15 % zu Monat 18) <sup>c</sup>					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>d</sup>	34	1 (3)	18	2 (11)	0,32 [0,04; 2,89]; 0,309
psychischer Summenscore (MCS) <sup>d</sup>	34	3 (9)	18	2 (11)	0,80 [0,13; 4,85]; 0,804
<b>Nebenwirkungen</b>					
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>				
<p>a: Agalsidase alfa oder Agalsidase beta  b. Eine Abnahme um <math>\geq 1,5</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).  c. Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.  d. Zu verwendeten Responsekriterien bzw. Skalenspannweiten siehe Ausführungen im Abschnitt 2.1.2. Eine Zunahme der Werte im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung.  e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary;  n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;  SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Morbidity

### **Stärkster Schmerz (erhoben mittels des BPI-SF)**

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zu einer Enzyersatztherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**

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

### **Nebenwirkungen**

#### ***Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion***

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Migalastat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Dossierbewertung A23-88):

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

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.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

### **2.4 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Migalastat aus der Dossierbewertung A23-88 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Migalastat unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-88 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: 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>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Jugendliche ab 12 Jahren übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Migalastat (Morbus Fabry); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-88>.
2. Amicus Therapeutics. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1672: Migalastat (Morbus Fabry) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/987/#beschluesse>) im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Amicus Therapeutics. Migalastat (Galafold); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/987/#dossier>.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie. 2022.
5. 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>.