



## **(20573) GALAFOLD, Amicus Therapeutics Switzerland GmbH** **Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2020**

### **1 Zulassung Swissmedic**

GALAFOLD wurde von Swissmedic per 28. Oktober 2016 mit folgender Indikation zugelassen:  
„GALAFOLD ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Abschnitt «Untersuchung welche Mutationen auf eine Behandlung mit GALAFOLD ansprechen» in der Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen»).“

### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

#### **Studie 1 (ATTRACT) - AT1001-012**

- **Publikation 1 (Resultate bis Monat 18):** Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone Migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet. 2017;54(4):288-96.
- **Publikation 2 (Resultate bis Monat 30):** Hughes DA, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, et al. Safety of switching to Migalastat from enzyme replacement therapy in Fabry disease: Experience from the Phase 3 ATTRACT study. Am J Med Genet A. 2019; 179(6):1069-73.

Im Rahmen des Aufnahmegesuches im Jahr 2016 lag eine nicht publizierte Analyse der 18-monatigen randomisierten Phase der Studie 1 (ATTRACT) vor. Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat aus der 18-monatigen randomisierten Phase, sowie Ergebnisse zur Sicherheit der 12-monatigen Verlängerungsphase der Studie 1 sind mittlerweile in zwei Artikeln publiziert und wurden im Rahmen des vorliegenden Gesuches eingereicht. Die publizierten Wirksamkeitsdaten der 18-monatigen Open-label-Behandlungsphase decken sich mit den im Rahmen des Aufnahmegesuches eingereichten Daten. Die neuen publizierten Daten zur Sicherheit der 12-monatigen Open-label Extensions-Phase (OLE) sind unter «Sicherheit / Verträglichkeit» aufgeführt.

Design: Randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie.

Studienpopulation: 57 (56% Frauen) Morbus Fabry-Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte (amenable Mutation), mit GFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und die vor Aufnahme in die Studie mindestens während 12 Monaten eine Enzyersatztherapie (EET) erhielten.

Intervention: s. Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der Interventions-Phasen der Studie 1.

	Dauer	n	Intervention
<b>Open-label Behandlungs- Phase</b>	18 Monate	36* (mITT: 34**) Alter im Mittel 50.5 ± 13.8 Jahre.	<b>Gruppe 1:</b> Migalastathydrochlorid 150 mg (entsprechend 123 mg Migalastat) jeden 2. Tag, p.o.
		21* (mITT: 18**) Alter im Mittel 46.3 ± 14.9 Jahre.	<b>Gruppe 2:</b> EET (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta), i.v.
<b>Open-label Extensions- Phase (OLE)</b>	12 Monate (Monat 18- 30)	Gruppe 1: weitere Behandlung mit Migalastat (n=33)	<b>Gruppe 1 und 2:</b> Migalastathydrochlorid 150 mg (entsprechend 123 mg Migalastat) jeden 2. Tag, p.o.
		Gruppe 2: Umstellung von EET auf Migalastat (n=15)	

\* Die Sicherheit wurde in der Sicherheitspopulation (n=57; alle Patienten, die mindestens eine Dosis Migalastat oder EET (Enzyersatztherapie) erhielten) untersucht.

\*\* Die Wirksamkeit wurde in der mITT (modified Intention-to-treat)-Population (n=52) untersucht.

Die Baseline eGFR<sub>CKD-EPI</sub> Werte (eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) waren im Migalastat-Arm 89.6 ± 22.2 und im EET-Arm 95.8 ± 19.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Die Baseline mGFR<sub>iohexol</sub> Werte (mGFR = gemessene glomeruläre Filtrationsrate) waren im Migalastat-Arm 82.4 ± 18.1 und im EET-Arm 83.6 ± 23.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Die Studienteilnehmer hatten demnach zu Studienbeginn (Baseline) nahezu Normalwerte (normale Nierenfunktion wird definiert als eGFR 90.0 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Die Baseline Werte des linksventrikulären Massenindex (LVMI) waren im Migalastat-Arm 95.3 ± 22.7 g/m<sup>2</sup> und im EET-Arm 92.9 ± 25.7 g/m<sup>2</sup>. Die meisten Studienteilnehmer hatten demnach zu Studienbeginn (Baseline) nahezu Normalwerte. Bei gesunden Personen im Alter von ca. 50 Jahren liegt der LVMI-Wert bei 92 bis 95 g/m<sup>2</sup> (Cain et al., 2009).

Primärer Endpunkt: Annualisierte Veränderungsrate der Nierenfunktion gemessen an eGFR<sub>CKD-EPI</sub> und mGFR<sub>iohexol</sub> von Baseline bis Monat 18.

#### Resultate des primären Endpunktes:

- Die mittlere annualisierte eGFR<sub>CKD-EPI</sub> Veränderungsrate betrug in der Migalastat-Gruppe -0.397 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % Konfidenzintervall [KI]: -2.272; 1.478), verglichen mit -1.031 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI: -3.636; 1.575) in der EET-Gruppe. Die Differenz der mittleren annualisierten eGFR<sub>CKD-EPI</sub> Veränderungsrate zwischen Migalastat und EET betrug nach 18 Monaten +0.63 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> und ist statistisch nicht signifikant (p=0.6919).
- Die mittlere annualisierte eGFR<sub>iohexol</sub> Veränderungsrate betrug in der Migalastat-Gruppe -4.354 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % Konfidenzintervall [KI]: -7.651; 1.056), verglichen mit -3.238 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95 % KI: -7.809; 1.334) in der EET-Gruppe. Die Differenz der mittleren annualisierten eGFR<sub>iohexol</sub> Veränderungsrate zwischen Migalastat und EET betrug nach 18 Monaten -1.116 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> und ist statistisch nicht signifikant (p=0.6915).

#### Sekundäre Endpunkte:

- Veränderung des linksventrikulären Masseindex (LVMI).
- Veränderung der α-Galactosidase A (α-Gal A)-Aktivität in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells).
- Veränderung des Plasmaspiegels von lysosomalem GB3 (Plasma-Lyso-GB3).
- Veränderung des Schmerzerlebens (BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form).
- Veränderung der Lebensqualität (SF-36v2).
- Anzahl Patienten, die ein renales (z.B. Reduktion von eGFR<sub>CKD-EPI</sub> ≥15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), kardiales (z.B. Myokardinfarkt, neue symptomatische Arrhythmie) oder zerebrovaskuläres (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke) Ereignis erleiden oder Tod (kombinierter klinischer Endpunkt).

#### Resultate der sekundären Endpunkte:

- **LVMI:** Nach 18 Monaten ergab sich eine statistisch signifikante Senkung des LVMI im Migalastat-Arm (mittlere Veränderung  $-6.6 \pm 12.1$  g/m<sup>2</sup>; 95%KI, -11.0, -2.1, p=0.0206). Im EET-Arm hingegen gab es keine signifikante Veränderung des LVMI ( $-2.0 \pm 14.9$  g/m<sup>2</sup>; 95% CI, -11.0, 7.0, p=0.8518). Die Veränderung des LVMI ab Baseline bis Monat 18 betrug bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (Frauen mit Baseline-LVMI > 95 g/m<sup>2</sup> sowie Männer mit Baseline-LVMI > 115 g/m<sup>2</sup>) unter Migalastat  $-8.4$  g/m<sup>2</sup> (95 %-KI: -15.7; 2.6; n=13) und unter EET  $4.5$  g/m<sup>2</sup> (95 %-KI: -10.7; 18.4; n=5).
- **α-Gal A-Aktivität in PBMC:** Die α-Gal A-Aktivität stieg bei Migalastat-Patienten nach 18 Monaten signifikant an (mittlere Veränderung  $5.4 \pm 4.6$  nmol/h/mg, p=0.0007). Bei Patienten unter EET konnte kein Anstieg der Enzymaktivität festgestellt werden (mittlere Veränderung  $-0.4 \pm 1.4$  nmol/h/mg).
- **Plasmaspiegels von lysosomalem GB3 (Plasma-Lyso-GB3):** Der Lyso-GB3-Spiegel im Plasma bei Patienten, die von EET auf Migalastat umgestellt worden waren, sowie bei Patienten, die die EET fortsetzten blieb bis zu 18 Monaten niedrig und stabil (Migalastat  $+1.728$  nmol/l [95%KI -0.301; 3.758]; EET  $-1.926$  nmol/l [95%KI -4.632; 0.781]).
- **Veränderung des Schmerzerlebens und der Lebensqualität:** Die Inzidenz von Schmerzen und die Einschätzung der Lebensqualität blieben bei den Patienten nach dem Wechsel von der EET- in die Migalastat-Gruppe konstant.
- **Anzahl Patienten, die ein renales, kardiales oder zerebrovaskuläres Ereignis erleiden oder Tod:** s. Tabelle 2.

Tabelle 2: Anzahl (%) Patienten (mITT-Population) mit einem klinischen Ereignis in der Studie 1.

Klinisches Ereignis	Migalastat (n=34)	EET (n=18)
Renal	8 (24%)	6 (33%)
Kardial	2 (6%)	3 (17%)
Zerebrovaskulär	0 (0%)	1 (6%)
Tod	0 (0%)	0 (0%)
<b>Alle</b>	<b>10 (29%)</b>	<b>8<sup>s</sup> (44%)</b>

§ Zwei EET-Patienten erlitten je ein kardiales und ein renales Ereignis.

#### Studie 2 (FACETS) – AT1001-011

- **Publikation 1 (Resultate bis Monat 24, Primärpublikation)– Germain, Dominique P., et al. "Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat." *New England Journal of Medicine* 375.6 (2016): 545-555.**
- **Publikation 2 (Resultate bis Monat 24, Subgruppenanalyse in Patienten mit klassischem Fabry Phänotyp):** Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med.* 2019.
- **Publikation 3 (Resultate bis Monat 6, GL-3 Einschlüsse in Podozyten):** Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, et al. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet.* 2017;54(11):781-6.
- **Publikation 4 (Resultate bis Monat 6, gastrointestinale Gesundheit, Diarrhösymptome):** Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):68.

Die Primärpublikation der Studie 2 (FACETS) (Resultate bis Monat 24) wurden bereits im Rahmen des Neuaufnahmegesuches im Jahr 2016 vorgelegt. Vorliegend wurden 3 zusätzliche Publikationen (2-4) zur Studie 2 nachgereicht, die ergänzende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat liefern.

## Studie 2 (FACETS) – AT1001-011: Publikation 1

Design: Phase-III-Studie in zwei Studienabschnitten (Phase 1 und Phase 2) mit anschliessender Extensions-Phase.

Studienpopulation: 67 Morbus Fabry-Patienten (64% Frauen) im Alter von 16 bis 74 Jahren, die zuvor noch nicht hinsichtlich ihrer Erkrankung behandelt worden waren oder zuvor eine EET erhalten und die Behandlung mindestens 6 Monate vorher beendet hatten (Studie ohne vorhergehende EET). Vor der Verblindungs-Phase zeigte ein neuer validierter «Migalastat Amenability Assay», dass nur 50 der eingeschlossenen 67 Morbus Fabry-Patienten eine auf Migalastat ansprechende Mutation aufwiesen.

Intervention: s. Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht der Interventions-Phasen der Studie 2.

	Dauer	n	Intervention
<b>Phase 1:</b> doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert	6 Monate	34 (28 davon mit auf Migalastat ansprechende Mutationen*). Alter im Mittel $40 \pm 13.3$ Jahre.	<b>Gruppe 1:</b> Migalastathydrochlorid 150 mg (entsprechend 123 mg Migalastat) jeden 2. Tag, p.o.
		33 (22 davon mit auf Migalastat ansprechende Mutationen*). Alter im Mittel $44.5 \pm 10.2$ Jahre.	<b>Gruppe 2:</b> Placebo jeden 2. Tag.
<b>Phase 2:</b> open-label Behandlungs-Phase	6 Monate (Monat 7 bis 12)	27 **	<b>Gruppe 1 und 2:</b> Migalastathydrochlorid 150 mg (entsprechend 123 mg Migalastat) jeden 2. Tag, p.o.
		20 **	
<b>Extensions-Phase:</b> optionale open-label Behandlungs-Phase	12 Monate (Monat 13 bis 24)	23 **	<b>Gruppe 1 und 2:</b> Migalastathydrochlorid 150 mg (entsprechend 123 mg Migalastat) jeden 2. Tag, p.o.
		19 *	

\* Patienten mit einer auf Migalastat ansprechende Mutation (amenable Mutation, n=50) wurden nachträglich identifiziert und bezüglich des primären Endpunktes erneut analysiert (Post-hoc-Analyse der Phase 1).

\*\* Die Phase 2 und die Extensions-Phase wurden ausschliesslich mit Patienten durchgeführt mit auf Migalastat ansprechende Mutationen (amenable Mutation).

### Primärer Endpunkt:

Patientenanteil mit  $\geq 50\%$  Reduktion der GL-3-Ablagerungen (GL = Globotriaosylceramid) in den interstitiellen Kapillaren der Niere nach 6 Monaten.

Resultate des primären Endpunktes (Studien-Phase 1): Von allen Patienten (n=67) beendeten 64 die Phase 1. 13 von 32 Patienten (41%) im Migalastat-Arm und 9 von 32 Patienten (28%) im Placebo-Arm erreichten eine  $\geq 50\%$  Reduktion der GL-3-Ablagerungen im Nierengewebe (p=0.30).

### Sekundäre Endpunkte:

- Veränderung der GL-3-Ablagerungen in den interstitiellen Kapillaren der Niere.
- Anteil der interstitiellen Kapillaren der Niere ohne GL-3-Ablagerungen.
- Annualisierte Veränderungsrate der Nierenfunktion gemessen an  $mGFR_{iohexol}$ ,  $eGFR_{CKD-EPI}$  (CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) und  $eGFR_{MDRD}$  (MDRD = Modification of Diet in Renal Disease).
- Veränderung des linksventrikulären Masseindex (LVMI).

- Veränderung der  $\alpha$ -Gal A- Aktivität in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells).
- Veränderung des Plasmaspiegels von lysosomalem GB3 (Plasma-Lyso-GB3).
- Veränderung des Schmerzerlebens (BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form).
- Veränderung der Lebensqualität (SF-36v2).
- Gastrointestinale Gesundheit (GSRs: Gastrointestinal Symptom Rating Scale).
- Sicherheits-Endpunkte: u.a. unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

#### Resultate der sekundären Endpunkte:

##### **GL-3-Ablagerungen:**

- Studien-Phase 1: Von allen Patienten (n=67) beendeten 64 die Phase 1. Die mittlere Veränderung der GL-3-Ablagerungen in den interstitiellen Kapillaren der Niere im Bezug zum Ausgangswert war -40.8% mit Migalastat und -5.6% mit Placebo (p=0.10). Der prozentuale Anteil der interstitiellen Kapillaren der Niere ohne GL-3-Ablagerungen war unter Migalastat höher (7.3%) im Vergleich zu Placebo (p=0.04). Die Patienten mit auf Migalastat ansprechende Mutationen (Post-hoc-Analyse, n=50) wiesen unter Migalastat eine statistisch signifikante Reduktion ( $\pm$  SEM, standard error of the mean) der mittleren GL-3-Ablagerungen in den interstitiellen Kapillaren auf ( $-0.25 \pm 0.10$ ; - 39%) im Vergleich zu Placebo ( $+0.07 \pm 0.13$ ; + 14 %) (p = 0.008).
- Studien-Phase 2: Patienten, die in der Phase 1 Placebo erhielten und in der Phase 2 (nach 6 Monaten) auf Migalastat umgestellt wurden, wiesen eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren GL-3-Ablagerungen in den interstitiellen Kapillaren auf (Monat 12:  $-0.33 \pm 0.15$ ; - 58 %) (p = 0.014). Bei Patienten, die in der Phase 1 Migalastat erhielten, blieb die Reduktion der mittleren GL-3-Ablagerungen in den interstitiellen Kapillaren nach weiteren 6 Monaten Migalastat stabil (Monat 12:  $+0.01 \pm 0.04$ ).

##### **Nierenfunktion:**

- Studien-Phase 1: Baseline eGFR<sub>CKD-EPI</sub> Werte waren im Migalastat-Arm  $95.4 \pm 28.5$  und Placebo  $93.8 \pm 20.6$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Dies sind dem Alter entsprechende Normalwerte. Von Baseline bis Monat 6 wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Veränderung von mGFR und eGFR zwischen Migalastat und Placebo festgestellt.
- Studien-Phase 2 und Extensionsphase: Bei Patienten mit einem Follow-up bis 24 Monate unter Migalastat betrug die mittlere annualisierte eGFR<sub>CKD-EPI</sub>-Veränderungsrate und die mittlere annualisierte mGFR-Veränderungsrate ( $\pm$  SEM) von der Baseline - 0,30  $\pm$  0.66 resp. - 1.51  $\pm$  1.33 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

##### **Veränderung des linksventrikulären Masseindex (LVMI):**

- Studien-Phase 1: Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den LVMI beobachtet.
- Studien-Phase 2 und Extensionsphase: Die Behandlung mit Migalastat führte zu einer statistisch signifikanten Senkung des LVMI (p < 0.05). Die mittlere Veränderung des LVMI in Monat 18 bis 24 gegenüber Baseline betrug - 7.7 (95 %-KI: - 15.4; - 0.01; n = 27). Die mittlere Veränderung des LVMI in Monat 18 bis 24 betrug bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Baseline (Frauen mit Baseline-LVMI > 95 g/m<sup>2</sup> oder Männer mit Baseline-LVMI > 115 g/m<sup>2</sup>) - 18.6 (95% KI: - 38.2; 1.0; n = 8).

##### **Veränderung des Plasma-Lyso-GB3:**

- Studien-Phase 1: Signifikanter Rückgang der Lyso-GB3-Konzentration im Plasma nach 6 Monaten mit Migalastat ( $-11.2 \pm 4.8$  ng/ml) im Vergleich zu Placebo ( $0.6 \pm 2.4$  ng/ml) (p=0.003).
- Studien-Phase 2: Bei Patienten, die in der Phase 1 Migalastat erhielten, blieb die Lyso-GB3-Konzentration im Plasma nach weiteren 6 Monaten Migalastat stabil (Monat 12:  $+1.2 \pm 1.4$  ng/ml). Patienten, die in der Phase 1 Placebo erhielten und in der Phase 2 auf Migalastat umgestellt wurden, wiesen nach 6 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion der Lyso-GB3-Konzentration im Plasma auf (Monat 12:  $-15.5 \pm 6.2$  ng/ml) (p<0.001).

##### **Gastrointestinale Gesundheit mittels Analyse der Bewertungsskala für gastrointestinale Symptome (GSRs):**

- Studien-Phase 1: In der Subskala Durchfall erreichte Migalastat im Vergleich zu Placebo von Baseline bis Monat 6 eine statistisch signifikante Verbesserung (p=0.03). Bei Patienten mit Symptomen bei Baseline wurde hingegen keine signifikante Verbesserung festgestellt (p=0.06). In der Subskala Reflux wurde bei Patienten mit Symptomen bei Baseline nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung unter Migalastat festgestellt (p=0.047).

- Phase 2 und Extensionsphase: Nach 24 Monaten wurden statistisch signifikante Verbesserungen in Bezug auf Durchfall, Reflux und Verdauungsstörungen beobachtet, sowie eine tendenzielle Verbesserung in der Subskala Verstopfung.

### **Studie 2 (FACETS) – AT1001-011: Publikation 2 (Resultate bis Monat 24, Subgruppenanalyse in Patienten mit klassischem Fabry Phänotyp)**

In dieser nachträglichen Analyse der Studie 2 (FACETS, Publikation 2) wurden zwei Subgruppen der mITT Population (mit einer auf Migalastat ansprechende Mutation) hinsichtlich der Wirksamkeit von Migalastat verglichen:

- Subgruppe 1 (n=14): Männer mit klassischem Krankheitsphänotyp (restliche  $\alpha$ -Gal A in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) <3% u.a.) (davon 50% mit LVH)
- Subgruppe 2 (n=36): Männer ohne klassischen Phänotyp und Frauen; davon 11% mit LVH

Für den 24-monatigen Studienzeitraum (kontinuierlich auf Migalastat oder Therapieumstellung nach 6 Monaten Placebo) wurde berichtet:

- Die Nierenfunktion war in beiden Subgruppen stabil (mittlere Änderung  $eGFR_{CKD-EPI}$ : -0.3 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/Jahr in beiden Gruppen).
- Der mittlere LVMI wurde in beiden Subgruppen reduziert (-16.7 bzw. -3.2 g/m<sup>2</sup>). Unter den männlichen Patienten mit klassischem Phänotyp war die Reduktion, wahrscheinlich auf Grund des hohen Anteils an Patienten mit LVH, numerisch grösser und statistisch signifikant.
- Gastrointestinale Symptome (GSRS-D Skala) wurden in beiden Subgruppen reduziert (-0.9 bzw. -0.5 Punkte).
- Die mittleren Lyso-Gb3 Plasmaspiegel waren in männlichen Patienten mit klassischem Phänotyp wesentlich höher (99.8 bzw. 29.3 nmol/l) und wurden im Vergleich zur anderen Subgruppe während der 24-monatigen Studiendauer auch stärker reduziert (-36.8 bzw. -7.66 nmol/l).
- Die häufigste UAW war in beiden Subgruppen Kopfschmerzen (29 bzw. 42%). Andere UAWs mit mehr als 20% Häufigkeit (nur in der Gruppe mit klassischem Phänotyp) waren Diarrhö, Schmerzen und Schwindel.

### **Studie 2 (FACETS) – AT1001-011: Publikation 3 (Resultate bis Monat 6, GL-3 Einschlüsse in Podozyten)**

In dieser Analyse (FACETS, Publikation 3) werden die Daten zu GL-3-Ablagerungen in Podozyten von 8 erwachsenen Männern vor und nach 6-monatiger Behandlung mit Migalastat publiziert. Aufgrund der kleinen Anzahl an Studienteilnehmer werden diese Daten im vorliegenden Gesuch nicht berücksichtigt.

### **Studie 2 (FACETS) – AT1001-011: Publikation 4 (Resultate bis Monat 6, gastrointestinale Gesundheit, Diarrhösymptome)**

Die Studie (FACETS) war die einzige doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, die gastrointestinale Symptome in Patienten mit Morbus Fabry evaluierte. Die vorliegende Publikation beschreibt diesbezüglich:

- Zu Studienbeginn hatten 28 (56%) der 50 Patienten Diarrhösymptome (GSRS-D Skala/ Gastrointestinal Symptom Rating Scale).
- Basierend auf einer MCID (minimal clinically important differences) der Diarrhö von 0.33 auf der vom Patienten erfassten GSRS Skala verbesserten sich die Symptome nach 6 Monaten in 43% der 50 Patienten in der Migalastatgruppe vs. 11% in der Placebogruppe (p=0.02). Eine Verbesserung konnte auch bei Patienten festgestellt werden, die zu Studienbeginn bereits Diarrhösymptome aufwiesen (71% vs. 20%; p=0.02).

Laut Studienautoren wurde die GSRS-Skala nicht spezifisch für das Krankheitsbild des Morbus Fabry validiert. Entsprechend stuft das BAG den Evidenzgrad dieser Daten als tief ein.

### **Studie 3 – AT1001-041 (Studie 041) bzw. AT1001-042 (Studie 042): nicht publizierte Daten**

An der unverblindeten Verlängerungsstudie 041 nahmen Patienten aus Phase II und Phase III Studien teil. Die Studie 041 ist abgeschlossen. Die Studie 041 wurde aus logistischen Gründen beendet und durch Studie 042 ersetzt. In Studie 042 wurden Patienten aus Studie 041, sowie zusätzliche Patienten aus Studie ATTRACT übernommen. Die Studie 042 läuft derzeit noch. Da keine publizierten Resultate eingereicht wurden, werden diese Daten im vorliegenden Gesuch nicht berücksichtigt.

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

- Während der Anwendung von Migalastat kommt es sehr häufig zu Kopfschmerzen ( $\geq 1/10$ ). Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) traten auf: Depression, Parästhesie, Benommenheit, Hypästhesie, Schwindelgefühl, Herzklopfen, Dyspnoe, Nasenbluten, Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Stuhldrang, Dyspepsie, Hautausschlag, Juckreiz, Muskelspasmen, Myalgie, Schiefhals, Proteinurie, Müdigkeit, Erhöhte Kreatinkinasekonzentration im Blut, Gewichtszunahme.
- In der Studie 1 traten UAW etwa gleich häufig unter Migalastat und EET auf (34 [94%] resp. 20 [95%]). Schwere UAW traten unter Migalastat seltener auf als im Vergleich zu EET (19% resp. 33%). Es gab keine Therapieabbrüche aufgrund der Behandlung.
- In der Studie 2 war während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums das Auftreten von UAW zwischen Migalastat und Placebo ähnlich (31 [91%] unter Migalastat und 30 [91%] unter Placebo). Bei 7 Patienten wurden während diesem Zeitraum schwere UAW registriert (5 unter Migalastat und 2 unter Placebo), für die jedoch von den Studienleitern kein Zusammenhang mit der Behandlung festgestellt wurde.

**Studie 1 (ATTRACT) - AT1001-012: Publikation 2:** Wichtigste publizierte Ergebnisse zur Sicherheit von Migalastat aus der 12-monatigen Verlängerungsphase der Studie 1 (ATTRACT) sind im Folgenden zusammengefasst:

- Die am häufigsten beobachteten UAW während der 30- bzw. 12-monatigen Behandlung mit Migalastat in der Gruppe 1 (weitere Behandlung mit Migalastat; n=33) bzw. Gruppe 2 (Umstellung von EET auf Migalastat; n=15) waren: Nasopharyngitis (42 bzw. 33%), Kopfschmerzen (36 bzw. 20%), Grippe (27 bzw. 20%), Durchfall (18 bzw. 27%) und Erbrechen (12 bzw. 27%).
- Es gab keinen UAW-bedingten Studienabbruch.

#### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die im Rahmen des vorliegenden Gesuches von GALAFOLD neu eingereichten publizierten Daten und Registerdaten geben keinen Anlass die Beurteilung zum Kriterium der Wirksamkeit im Vergleich zum Neuaufnahmegesuch von 2016 anzupassen. Die wichtigsten Daten können (analog zur Beurteilung im Jahr 2016) wie folgt zusammengefasst werden:

- Bei der Studie 1 (ATTRACT) handelte es sich um eine 18-monatige randomisierte, unverblindete, aktive Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von GALAFOLD im Vergleich zur Enzymersatztherapie (EET: Agalsidase alfa, Agalsidase beta) bei 52 männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Fabry beurteilt wurde. Die eingeschlossenen Patienten mussten eine responsive (amenable) Mutation tragen und vor Aufnahme in die Studie mindestens während 12 Monaten eine EET erhalten haben. Im primären Endpunkt wurde die Veränderung der Nierenfunktion untersucht. Diese blieb unter GALAFOLD bis zu 18 Monate stabil. Die mittlere annualisierte Veränderungsrate der geschätzten glomerulären Filtrationsrate ( $GFR_{CKD-EPI}$ ,  $CKD-EPI = \text{Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration}$ ) betrug in der GALAFOLD-Gruppe – 0.397 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95% Konfidenzintervall [KI]: –2.272; 1.478), verglichen mit – 1.031 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (95% KI: –3.636; 1.575) in der EET-Gruppe. Nach 18 Monaten ergab sich zudem eine statistisch signifikante Senkung des linksventrikulären Massenindex (LVMI) im Migalastat-Arm (mittlere Veränderung  $-6.6 \pm 12.1$  g/m<sup>2</sup>; 95%KI, –11.0, –2.1, p=0.0206). Im EET-Arm hingegen gab es keine signifikante Veränderung des LVMI ( $-2.0 \pm 14.9$  g/m<sup>2</sup>; 95%CI, –11.0, 7.0, p=0.8518). Der Lyso-Gb3-Spiegel im Plasma bei Patienten, die von EET auf GALAFOLD umgestellt worden waren, sowie bei Patienten, die die EET fortsetzten, blieb bis zu 18 Monaten niedrig und stabil. Bei einer Analyse des Gesamtbilds der klinischen Ergebnisse in Bezug auf

Ereignisse der Nieren, des Herzens sowie zerebrovaskuläre Ereignisse und Tod betrug die Häufigkeit, der in der GALAFOLD-Behandlungsgruppe beobachteten Ereignisse 29% und in der EET-Gruppe 44%.

- Bei der Studie 2 (FACETS) handelte es sich um eine 6-monatige randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie (bis Monat 6) mit einem anschliessenden 18-monatigen unverblindeten Zeitraum zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von GALAFOLD bei 50 männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Fabry und geeigneten Mutationen, die zuvor entweder keine EET erhalten hatten oder zuvor eine EET erhalten und die Behandlung mindestens 6 Monate vor Studieneintritt beendet hatten. Bei Patienten unter Migalastat konnte nach 6 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren GL-3-Ablagerungen in den interstitiellen Kapillaren ( $-0.25 \pm$  [SEM, standard error of the mean]  $0.10$ ;  $-39\%$ ) im Vergleich zu Placebo ( $+0.07 \pm 0.13$ ;  $+14\%$ ) nachgewiesen werden ( $p = 0.008$ ). Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums wurde hinsichtlich der Nierenfunktion kein klinisch signifikanter Unterschied beobachtet. Migalastat stabilisierte nach insgesamt 24 Monaten die Nierenfunktion auf eine jährliche Veränderung der geschätzten  $GFR_{CKD-EPI}$  von  $-0.30 \pm 0.66$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Die Behandlung mit GALAFOLD führte zudem zu einer statistisch signifikanten Senkung des LVMI. Die mittlere Veränderung des LVMI in Monat 18 bis 24 gegenüber Baseline betrug  $-7.7$  (95 %-KI:  $-15.4$ ;  $-0.01$ ;  $n=27$ ). Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums wurde hinsichtlich des LVMI kein klinisch signifikanter Unterschied beobachtet. Mittels Analyse der Bewertungsskala für gastrointestinale Symptome wurden nach 24 Monaten unter GALAFOLD statistisch signifikante Verbesserungen ab Baseline in Bezug auf Durchfall und Verdauungsstörungen beobachtet, sowie eine tendenzielle Verbesserung in der Subskala Verstopfung nachgewiesen.

Bei den GL-3-Ablagerungen in der Niere sowie bei den anderen untersuchten biochemischen Endpunkten (wie die  $\alpha$ -Gal A- Aktivität und die Plasmaspiegel von lysosomalem GB3) handelt es sich um Surrogatendpunkte. Die Patientenrelevanz dieser biochemischen Endpunkte ist unklar. Sie stellen keine zuverlässigen Parameter dar um die klinische Wirksamkeit von Migalastat abschliessend beurteilen zu können. Die Senkung des linksventrikulären Massenindex (LVMI) könnte zur Reduktion von kardialen Komplikationen, die bei Fabry-Patienten häufig sind, beitragen; weitere Studiendaten sind aber nötig, um in diesem Punkt Gewissheit zu erlangen. Eine Verbesserung der Proteinurie wurde unter der Behandlung mit Migalastat bislang nicht beobachtet. Vergleichsdaten von Migalastat mit der Enzymersatztherapie (EET) stammen aus einer kleinen Studie (Studie 1). Die kleine Studiengrösse von 57 Patienten erlaubt keine Standard-Nichtunterlegenheits-Analyse. Zudem werden die Patienten von der EET ohne Behandlungspause auf Migalastat umgestellt. Per Definition ist es schwierig unter diesen Umständen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Interventionsarmen zu erhalten. Die längerfristige Beeinflussung der Morbidität und Mortalität durch Migalastat, auch im Vergleich zur EET, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Laut Zulassungsinhaber sind weitere Studien am Laufen oder in Planung beispielsweise bei Erwachsenen mit Morbus Fabry und schwerer Niereninsuffizienz. Bezüglich der Ko-Administration von EET und Migalastat sind derzeit keine Studien in konkreter Planung. Das BAG sieht vor, dass das Register für GALAFOLD aufgrund der aktuellen Datenlage zur Wirksamkeit während der Befristungsdauer weitergeführt werden muss.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Jede Kapsel enthält 150 mg Migalastathydrochlorid, entsprechend 123 mg Migalastat. Das empfohlene Dosierungsschema bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 16 Jahren und älter ist 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit. Die Packungsgrösse von 14 Kapseln reicht für einen Behandlungszeitraum von ca. 4 Wochen.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

**EMA Assessment report GALAFOLD: 1. April 2016**



*„The clinical data set is considered acceptable for assessment of efficacy and safety. Uncertainties remain due to trial design, limited number of patients tested, variability in response and lack of long-term clinical data, but the level of evidence is considered sufficient and acceptable for such a rare disease. The efficacy has been demonstrated for patients amenable to migalastat based on the pharmacodynamic and clinical effects observed. Migalastat should not be used in patients with non amenable mutations. [...] The oral administration could be an advantage in patients with Fabry disease compared to ERT. Treatment decisions will need to be made on an individual patient basis and adequate monitoring is necessary. It is advised to monitor the patients to assess renal, cardiac functions and biochemical markers every 6 months. An acceptable safety profile has been demonstrated, it remains however limited over time based on the current data.”*

**FDA: NDA 208623 Multi-Disciplinary Review and Evaluation GALAFOLD (migalastat): 10. August 2018**

*„Overall, the totality of data in the GALAFOLD application demonstrated a reduction in disease-specific biomarkers in treated patients with the primary efficacy being based on a previously accepted surrogate endpoint which is reasonably likely to predict clinical benefit in FD, namely GL-3 inclusion in kidney interstitial capillaries. The available safety database presented in this NDA shows an acceptable safety profile for GALAFOLD in the population studied. As such, the review team accelerated approval of GALAFOLD with a plan for a confirmatory trial to verify and describe the clinical benefit in adults with Fabry disease and amenable GLA variants.”*

**Beurteilung ausländischer Institute**

**NICE: Migalastat for treating Fabry disease (22. February 2017):**

*„The company submitted evidence from 2 randomised controlled trials (ATTRACT and FACETS) and 2 open-label extension studies. ATTRACT was an 18-month open-label randomised controlled trial designed to show comparable effectiveness between migalastat and ERT. FACETS was a 6-month double-blind randomised controlled trial, in which patients who had not had treatment before had either migalastat or placebo. The final outcomes reported in ATTRACT and FACETS can be grouped into renal function, cardiac function, health-related quality of life and safety outcomes. These outcomes were designed to capture aspects of Fabry disease morbidity that reflect how patients feel or that are used in clinical decision-making. The trials also reported biochemical outcomes of Gb3 and plasma lyso-Gb3 distributions and activity of the enzyme alpha-galactosidaseA (alpha-galA). These are primarily indicators of migalastat efficacy, but may not directly reflect patients' symptoms and do not themselves have a clear role in clinical decisionmaking.*

*The small sample size (n=60) in ATTRACT made a standard non-inferiority analysis impossible and the company presented its own pre-specified criteria for comparability. Based on these criteria, migalastat would be considered comparable to ERT if the difference between their means for the annualized change in glomerular filtration rate was 2.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/year or less, and the overlap in the 95% confidence intervals for these means was greater than 50%. In ATTRACT the pre-specified criteria for comparability of migalastat and ERT were met for both the co-primary outcomes of measured and estimated glomerular filtration rate. In FACETS, the change in glomerular filtration rate was measured at 6 months, although the company stated that this is generally considered too short to show a reliable trend.*

*The Evidence review group (ERG) stated that the studies providing clinical effectiveness evidence for migalastat are limited and there are concerns about the design of both pivotal randomised controlled trials and the related open-label extension studies. These concerns included: small populations and short trial durations, imbalances in patient baseline characteristics between the trial arms in both randomised controlled trials and uncertainty as to how long individual patients had received migalastat because it was not reported how many patients were recruited to the open-label extension study from each arm of FACETS. One of the ERG's major concerns about the clinical evidence was the uncertainty in the comparability of migalastat and ERT. The pre-specified criteria for non-inferiority allowed a claim of comparability despite very wide confidence intervals for the outcome measures. The ERG was satisfied that the company's adverse event data did not raise any safety concerns over the use of migalastat.”*

**IQWiG (30.8.2016):**

„Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.“

### **GB-A: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Migalastat (1.12. 2016)**

#### **Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar.**

«Die Bewertung des G-BA basiert auf den Daten der aktiv-vergleichenden Phase-III-Studie 012 (ATTRACT). [...]

#### Gemessene und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR):

Als primärer Endpunkt wurde die jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate mGFRiohexol (gemessen als Plasma-Clearance von Iohexol) zwischen Baseline und 18 Monaten gemessen. [...] Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier geht nicht hervor, dass der Endpunkt GFR ein validiertes Surrogat für den Erhalt der Nierenfunktion darstellt. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien zur Ableitung eines klinisch relevanten Unterschiedes (MID) für die betreffende Patientenpopulation vor. Die Validität des Endpunkts bleibt somit unklar.

#### Veränderung des linksventrikulären Massenindex (LVMI), des Globotriaosylsphingosin (Plasma-Lyso-Gb-3)- Wertes und der $\alpha$ -Galaktosidase A-Aktivität

Bei den o.g. Endpunkten handelt es sich um Surrogatparameter. Anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten ist die Validität in Bezug auf die Patientenrelevanz nicht ableitbar. Zudem wurde der Endpunkt Plasma-Lyso-Gb-3 erst nachträglich als explorativer Endpunkt hinzugefügt.

#### Schmerz, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Erfassung des Schmerzerlebens, sowie der kardiale und zerebrovaskuläre kombinierte Endpunkt als Morbiditäts-Endpunkte berücksichtigt. Sowohl das Schmerzerleben als auch die Einzelkomponenten der zusammengesetzten Endpunkte, wie Herzinsuffizienz und Schlaganfall, werden als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Da keiner der Endpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen der Migalastat- und der ERT-Gruppe aufwies, können keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

#### Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der generische Fragebogen SF-36v2 herangezogen. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung von Baseline zu Monat 18 zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein möglicher Vorteil durch die orale Verabreichungsform von Migalastat hat sich innerhalb der Studie 012 in keinem Endpunkt, auch nicht in den Ergebnissen zur Lebensqualität, widergespiegelt und bleibt folglich unklar.“

### **HAS: GALAFOLD (migalastat), molécule chaperon de mutations sensibles de l' $\alpha$ -galactosidase (Mis en ligne le 21 févr. 2017) :**

#### **„Service Médical Rendu (SMR) : Important**

Le service médical rendu par GALAFOLD est important uniquement chez les patients avec maladie de Fabry, porteurs d'une mutation sensible au traitement.“

#### **„Amélioration du service médical rendu (ASMR) : IV (mineur)**

Compte tenu: du faible niveau de preuve des résultats issus d'un sous-groupe de patients répondeurs défini a posteriori issus de l'étude versus placebo, de la méthodologie d'analyse des résultats choisie dans l'étude versus traitement enzymatique substitutif (comparaison de deux intervalles de confiance) qui ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence des traitements comparés en termes de débit de filtration glomérulaire, du profil de tolérance, mais de l'absence d'alternative disponible chez les patients intolérants ou non répondeurs au traitement enzymatique substitutif, GALAFOLD (migalastat) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la maladie de Fabry, uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.“

## Medizinischer Bedarf

Morbus Fabry ist eine progressive, x-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die Männer und Frauen betrifft. Die Erkrankung führt in der Regel im späten Kindesalter zu Symptomen. Im Durchschnitt vergehen 10 Jahre ab den ersten Anzeichen von Morbus Fabry bis zur korrekten Diagnose. Mutationen im GLA-Gen, die Morbus Fabry verursachen, führen zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -Galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A), das für den Stoffwechsel von Glycosphingolipiden (z. B. Globotriaosylceramid (GL-3), lyso-GB3) erforderlich ist. Eine verminderte  $\alpha$ -Gal A-Aktivität ist daher mit einer progressiven Ansammlung von u.a. GL-3 in den Zellen verschiedener Organe wie Niere, Herz und Gehirn verbunden, was zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Morbus Fabry-Patienten leiden an starken Schmerzen, Störungen der Nieren- und Herzfunktion, sowie gastrointestinalen Symptomen. Viele Betroffenen versterben frühzeitig an Herzinfarkt, Schlaganfall oder Nierenversagen. Dank dem Genotyp XX bei Frauen ist der Defekt durch die Funktion des gesunden X-Chromosoms in den verschiedenen Geweben unterschiedlich gut kompensiert. Untersuchungen an Fabry-Patientinnen haben aber gezeigt, dass die meisten betroffenen Frauen relevant erkranken, wenn auch weniger ausgeprägt und in der Regel in einem höheren Lebensalter.

Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Fabry:

Mit einer Enzymersatztherapie (EET) benötigen die Betroffenen lebenslang eine 40-minütige intravenöse Infusion alle 14 Tage mit Agalsidase alfa (REPLAGAL) oder Agalsidase beta (FABRAZYME), den rekombinanten Versionen des Enzyms  $\alpha$ -Gal A. Diese rekombinanten Enzymformen sind bereits bei jüngeren Kindern (Daten für REPLAGAL ab 7 Jahren resp. für FABRAZYME ab 8 Jahren) und bei allen genetischen Formen von Morbus Fabry einsetzbar. Limitationen der EET sind Unverträglichkeiten (betrifft ca. 50% der Patienten), die für die Infusion von Proteinen charakteristisch sind (infusionsbedingte Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Rhinitis, Dyspnoe, Juckreiz sowie Brust-, Muskel- und Kopfschmerzen). Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika, Paracetamol und Kortikoiden kann erforderlich werden. Weiter bilden über 64-88% aller Patienten Antikörper gegen Agalsidase alfa oder Agalsidase beta (Serokonversion). Weitere Studien sind nötig um die langfristigen klinischen Auswirkungen einer Serokonversion bemessen zu können. Systemische allergische Reaktionen sind selten. Bei Patienten, die ihre Infusionen gut vertragen, kann in Betracht gezogen werden, die Infusion zu Hause (unter Aufsicht einer Fachperson) durchzuführen. Migalastat (perorale Einnahme) ist ein pharmakologisches Chaperon, das entwickelt wurde, um selektiv und reversibel mit hoher Affinität an aktive Zentren von bestimmten mutierten  $\alpha$ -Gal A-Formen zu binden. Etwa 35 bis 50% der Morbus Fabry-Patienten weisen GLA-Mutationen auf, die auf Migalastat ansprechen (= amenable Mutation). Die Bindung an Migalastat stabilisiert diese mutierten  $\alpha$ -Gal A-Formen im endoplasmatischen Retikulum und fördert deren ordnungsgemäßen Transport zu den Lysosomen. Durch die Dissoziation von Migalastat wird die  $\alpha$ -Gal A-Aktivität wiederhergestellt, die zum Katabolismus von GL-3 und ähnlichen Substraten führt.

Diagnostische Tests:

Ein Bestandteil des diagnostischen Standard-Programms von Morbus Fabry ist der Nachweis einer GLA-Mutation per Genotypisierung. Um zu bestimmen, ob neu identifizierte Mutationen auch auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen, führt Amicus, die Zulassungsinhaberin für GALAFOLD in der EU, kostenfrei einen weiteren Test (Migalastat Amenability Assay) durch. Dies ist ein *in vitro* Assay, bei dem die Aktivität von  $\alpha$ -Gal A, mit der jeweiligen Mutation, mit und ohne Zugabe von Migalastat in HEK-293-Zellen getestet wird. Für diesen Test werden somit keine Proben benötigt. Die Information für den Test sowie das Testergebnis, kann elektronisch übermittelt werden. Dieser Test ist nur für neue Mutationen, welche zuvor noch nicht mittels Amenability Assay überprüft wurden nötig. Amicus trägt die Kosten des Amenability Assays selbst. Es wird keine Vergütung für den Test beantragt.

## Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die orale Einnahme von GALAFOLD könnte gegenüber der EET, die als Infusion verabreicht wird, Vorteile für den Patienten bieten (s. auch: Medizinischer Bedarf). Allerdings könnte durch die orale Einnahme an jedem zweiten Tag auch die Therapieadhärenz vermindert sein. Daten hierzu wurden keine vorgelegt. Weiterführend kann anhand der vorliegenden Daten die längerfristige Beeinflussung der Morbidität und Mortalität durch Migalastat, auch im Vergleich zur EET, nicht beurteilt werden.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV mit zwei Enzymersatztherapien REPLAGAL (Agalsidase alfa) und FABRAZYME (Agalsidase beta) (Vergleichsarzneimittel analog zur SL-Aufnahme):

Präparat	Wirkstoff	Dosisstärke / Packungsgrösse	Empfohlene Dosierung alle 2 Wochen [mg/kg KG*]	Empfohlene Dosierung alle 2 Wochen mit KG von 72kg [mg]	FAP [Fr.]	TTK** [Fr.]	Kosten pro 28 Tage [Fr.]	Anzahl Vials pro Verabreichung (exakt)	Anzahl ganze Vials pro Verabreichung (aufgerundet)
REPLAGAL	Agalsidasum alfa	3.5mg / Durchstf 1 Stk	0.20	14.40	2'095.38	748.35	20'953.80	4.1143	5
FABRAZYME	Agalsidasum beta	35mg / Durchstf 1 Stk	1.00	72.00	4'070.41	872.23	24'422.46	2.0571	3
<b>Durchschnittliche Behandlungskosten der Enzym-Ersatz-Therapie (EET)</b>							<b>22'688.13</b>		

\* Das durchschnittliche Körpergewicht (KG) in der Schweiz wird gemäss den Angaben des Bundesamtes für Statistik für erwachsene Männer und Frauen auf 72 kg geschätzt.

\*\* Die Tagestherapiekosten (TTK) werden mit den verwendeten mg-Dosen berechnet (Dosis pro Infusion: REPLAGAL: 14.4mg / 72kg; FABRAZYME: 72mg / 72kg). Angebrochene Vials werden voll verrechnet.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 8. Mai 2020, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro, Fr. 1.27/GBP, Fr. 0.149/DKK und Fr. 0.1051/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

<b>GALAFOLD</b>	APV (FAP)
14 Kapseln, 123 mg	Fr. 18'170.19

- Unter hälftiger Gewichtung von APV und TQV ergibt sich ein FAP für GALAFOLD zu Fr. 20'429.16. Der bisherige FAP zu Fr. 17'664.59, welcher tiefer liegt als die hälftige Summe aus APV und TQV, wird demnach auch als wirtschaftlich erachtet.
- zu Preisen von:

	FAP	PP
14 Kapseln, 123 mg	Fr. 17'664.59	Fr. 18'352.20

- mit einer Limitierung:

*„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Kostengutsprache ist jährlich zu erneuern. GALAFOLD ist in einer Dosierung von 123 mg (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit, für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.*

*Die Kosten für den Test ob eine bis dato nicht charakterisierte Mutation auf Migalastat anspricht, werden von Amicus Therapeutics Switzerland GmbH, (info@amicusrx.ch) übernommen.*

*GALAFOLD darf ausschliesslich durch qualifizierte Therapiezentren (Universitätsspital Zürich, Kinderspital Zürich, Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV], Universitätsspital Bern [Inselspital], Spital Linth in Uznach) mit Erfahrung in der Behandlung von Morbus Fabry zu Lasten der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) angewendet werden. Ausnahmeregelung: Fachärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Morbus Fabry sind berechtigt mit den oben genannten qualifizierten Therapiezentren zu kooperieren, um eine patientennahe Versorgung zu gewährleisten. Die Kooperation geschieht auf einvernehmlicher Basis zwischen beiden Partnern.*

*GALAFOLD darf nicht zusammen mit Enzymersatztherapien wie Agalsidase alfa (REPLAGAL) oder Agalsidase beta (FABRAZYME) verabreicht werden.*

*Alle mit GALAFOLD behandelten Patienten sind in einem Register zu erfassen. Sofern ein Patient keine Einwilligung zur Erfassung seiner Daten in das Register gibt, muss dies ausgewiesen werden.*

Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, laufend im Register (<https://sffd.ch/verein/swiss-fabry-register>) folgende Daten zu erfassen:

- 1) Angabe anonymisierter Patienten-Daten (Geschlecht, Alter und Körpergewicht, Jahr der Diagnosestellung, Fabry-Symptomatik, allfällige Begleiterkrankungen und Begleitmedikation).
  - 2) Bisherige Therapien zur Behandlung des Morbus Fabry (naive/switch von Enzymersatztherapien), Datum Therapiebeginn mit GALAFOLD, ggf. Datum Therapieende mit GALAFOLD und Angabe des Grundes für Therapieende.
  - 3) Erfassung der folgenden für eine Verlaufsbeurteilung relevanten Parameter vor Therapiebeginn und während der Behandlung:  $\alpha$ -Gal in % of normal mean of healthy controls, LysoGb3, LVMi (Echo/MRT), GFR (estimated), Kreatinin, Proteinurie, Gastrointestinale Symptome, Neurologische Symptome, Renales/kardiales/ZNS Ereignis, sonstige unerwünschte Ereignisse”,
- mit folgenden Auflagen:
    - Dem BAG ist alle 12 Monate ein konsolidierter Bericht der Register-Daten zu GALAFOLD vorzulegen.
    - Rechtzeitig vor Ablauf der Befristung muss die Zulassungsinhaberin dem BAG ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von GALAFOLD einreichen. Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches in 3 Jahren werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.,

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2023**