

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Migalastat Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Morbus Fabry, ≥ 12
Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Migalastat (Galafold) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Migalastat (Galafold) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Migalastat wurde am 26. Mai 2016 für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. In seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Migalastat im Anwendungsgebiet „Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 23. Juli 2021 hat Migalastat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

In seiner Sitzung am 17. Februar 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Migalastat im Anwendungsgebiet „Galafold ist für die Dauerbehandlung von Jugendlichen in einem Alter von 12 bis < 16 Jahre mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 1. Dezember 2022 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. August 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 15. August 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Migalastat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Migalastat (Galafold) gemäß Fachinformation

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Migalastat:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen

Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem zu bewertenden Wirkstoff sind die Wirkstoffe Agalsidase alfa und Agalsidase beta und der Wirkstoff Pegunigalsidase alfa für die Behandlung des Morbus Fabry zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „Morbus Fabry“ liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Migalastat vom 1. Dezember 2016 und 17. Februar 2022 vor, die durch den vorliegenden Beschluss ersetzt werden.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die aktuelle Evidenz zur Behandlung des Morbus Fabry ist insgesamt limitiert. Im Rahmen der Evidenzrecherche konnte aufgrund des Fehlens von höherwertiger Evidenz lediglich eine spanische Leitlinie (Calderón Sandubete EJ et al., 2019) ergänzend berücksichtigt werden. Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz wird zur Behandlung des Morbus Fabry eine Enzyersatztherapie (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta) empfohlen. Als Alternative zur Enzyersatztherapie kann bei Patientinnen und

Patienten mit einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation der zu bewertende Wirkstoff Migalastat eine weitere Therapieoption darstellen.

Bei dem Wirkstoff Pegunigalsidase alfa handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Fabry zugelassen (Zulassung am 4. Mai 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Pegunigalsidase alfa für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den zu bewertenden Wirkstoff Migalastat wird auf Basis der vorhandenen Evidenz für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, eine Behandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Beide Wirkstoffe stellen gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Migalastat wie folgt bewertet:

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die Studie ATTRACT (AT1001-012) ist eine offene RCT, in der Migalastat gegenüber einer Behandlung mit einer Enzyersatztherapie (ERT) verglichen wurde. Insgesamt wurden 60 Patientinnen und Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren im Verhältnis 1,5:1 in die Migalastat- oder die ERT-Gruppe mit Stratifikation nach Geschlecht und Urinprotein (< 100 mg / 24 h; ≥ 100 mg / 24 h) randomisiert. Für den Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten eine Migalastat-sensitive Mutation des Gens, das für α -Galaktosidase A (GLA-Gen) kodiert, bestätigt mittels Genotypisierung, und eine glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min/1,73m² aufweisen. Die Behandlung mit einer Enzyersatztherapie musste zudem mindestens 12 Monate vor Studienbeginn initiiert worden sein. Im Vergleichsarm führten die Patientinnen und Patienten ihre zu Studienbeginn bestehende Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta während der Studie fort, während Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ihre bestehende Enzyersatztherapie vor Initiierung der Therapie mit Migalastat beenden mussten. Entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren

war eine Antikörperbestimmung und die Prüfung eines Präparatewechsels im Falle eines Wirkungsabfalls bei einer Enzyersatztherapie innerhalb der Studie nicht vorgesehen.

Die Behandlung mit Migalastat oder mit einer Enzyersatztherapie erfolgte für 18 Monate. Nach der randomisierten, vergleichenden Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten optional an einer 12-monatigen Extensionsphase teilnehmen, 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.

Die Studie wurde zwischen 2011 und 2015 in 25 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt (Österreich, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, UK, USA). Im Anschluss gab es die Möglichkeit, an einer 12-monatigen Open-Label-Extensionsphase teilzunehmen.

In die Studie ATTRACT wurden nur Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren eingeschlossen, Daten zu Jugendlichen ab 12 Jahren wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vorgelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

In der Studie ATTRACT wurde ein kombinierter Endpunkt zur klinischen Morbidität mit den Komponenten renale Morbidität, kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Tod erfasst. Für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunktes in der Nutzenbewertung ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts patientenrelevant und von ähnlicher Schwere sind. Da die vorliegende Operationalisierung des kombinierten Endpunktes nicht geeignet ist, werden nur die einzelnen Komponenten dieses Endpunktes, deren Auswertung gemäß Studienplanung ebenfalls vorgesehen war, für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Renale Morbidität

Die renale Morbidität wurde operationalisiert über eine Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≥ 15 ml/min/1,73 m² (mit dem erniedrigten eGFR < 90 ml/min/1,73 m² relativ zu Studienbeginn) und einem Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins ≥ 33 % (mit dem erhöhten Protein ≥ 300 mg relativ zu Studienbeginn)

Eine Abnahme der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² und ein Anstieg des 24-Stunden-Urinproteins ≥ 33 % sind nicht per se patientenrelevant. Unter Berücksichtigung der hohen mittleren mGFR-Ausgangswerte (ca. 82 ml/min/1,73 m²) und der mittleren 24-Stunden-Urinprotein-Ausgangswerte (ca. 260 mg/mmol bzw. ca. 417 mg/mmol) ist nicht davon auszugehen, dass diese Veränderungen für den Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten eine

spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbilden. Der Endpunkt renale Morbidität wird in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Kardiale Morbidität

Der Endpunkt kardiale Morbidität wurde über die patientenrelevanten Einzelkomponenten Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, neue symptomatische Arrhythmie und Herzinsuffizienz operationalisiert. Myokardinfarkte und instabile Angina pectoris sind in der Studie nicht aufgetreten.

Für den Endpunkt kardiale Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zerebrovaskuläre Morbidität

Der Endpunkt zerebrovaskuläre Morbidität wurde über die patientenrelevanten Einzelkomponenten Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) operationalisiert. In der Studie sind jedoch keine Schlaganfälle aufgetreten. Da der pharmazeutische Unternehmer für das vorliegende Verfahren keine Ergebnisse zu den Einzelkomponenten vorgelegt hat, wird auf die entsprechenden Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Beschluss vom 1. Dezember 2016) zurückgegriffen.

Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schmerz

In der Studie ATTRACT wurde der Endpunkt Schmerz anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Für die Responderanalysen wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um $\geq 15\%$ ($\geq 1,5$ Punkte) der Skalenspannweite (Skalenspannweite 0 bis 10) ausgewertet. Eine Veränderung um $\geq 1,5$ Punkte wird als klinisch relevante Veränderung angesehen. In den vorgelegten Analysen werden Patientinnen und Patienten als Responder gewertet, wenn sie zu irgendeinem Zeitpunkt im Auswertungszeitraum bis Monat 18 eine Verschlechterung bzw. Verbesserung aufweisen. Da in der vorliegenden Indikation einer chronischen, progredienten Erkrankung jedoch die Betrachtung der Endpunkte zu einem möglichst späten Zeitpunkt, d. h. am Studienende zu Monat 18, relevant wäre, werden die mit dem Dossier eingereichten Responderanalysen nicht berücksichtigt. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den mittels BPI-SF erhobenen Endpunkt Schmerz Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 vorgelegt. In der Studie ATTRACT war die Erhebung der Items 3-6 des BPI-SF (stärkste, geringste, durchschnittliche und momentane Schmerzen) geplant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Schmerzlinderung, d.h. die Verbesserung des Endpunktes betrachtet. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt stärkster Schmerz (Item 3) herangezogen, die Schmerzintensität (Items 3 bis 6) wird ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da für den Endpunkt adäquate Responderanalysen für die Nutzenbewertung vorliegen, werden die Auswertungen stetiger Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ATTRACT mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt für diesen Endpunkt Responderanalysen als auch Auswertungen stetiger Daten vor. Für die Responderanalysen wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um $\geq 9,4$ (körperlicher Summenscore) bzw. $\geq 9,6$ Punkte (psychischer Summenscore) ausgewertet. Dies entspricht jeweils 15 % der Skalenspannweite und wird als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung angesehen. Eine Zunahme der Werte im Vergleich zum Studienbeginn entspricht einer Verbesserung. Da die mit dem Dossier eingereichten Responderanalysen für den SF-36v2 nicht zum längst möglichen Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 ausgewertet wurden, können diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden (*siehe Endpunkt Schmerz*). Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer für den mittels SF-36v2 erhobenen Endpunkt Lebensqualität Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 nachgereicht. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Verbesserung der Lebensqualität, d.h. die Verbesserung des Endpunktes betrachtet.

Die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 zeigen für den körperlichen Summenscore (PCS) und den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Da für den Endpunkt adäquate Responderanalysen für die Nutzenbewertung vorliegen, werden die Auswertungen stetiger Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu den Nebenwirkungen vor, die jegliche unerwünschten Ereignisse (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.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Es traten keine Abbrüche wegen UEs im Studienverlauf auf.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen stellen für die vorliegende Nutzenbewertung eine relevante Nebenwirkung dar, da die Wirkstoffgabe von Agalsidase alfa und Agalsidase beta laut Fachinformation häufig zu infusionsbedingten Reaktionen führt. In der Studie ATTRACT wurde dieser Endpunkt jedoch nicht erhoben. Im Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer post hoc operationalisierte Auswertungen zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor. Für die Auswertung wählt der pharmazeutische Unternehmer die aus seiner Sicht relevanten aufgetretenen Preferred Terms (u.a. „Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren“) in der Systemorganklasse (SOC) „Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen“ aus. Durch die selektive Betrachtung von ausschließlich verfahrensbedingten Ereignissen, welche nur im Vergleichsarm auftreten können, liegen jedoch keine vergleichenden Daten vor. Für die Nutzenbewertung wären vergleichende Daten auf Basis einer aggregierten Analyse aller für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion potenziell relevanten symptomatischen unerwünschten Ereignisse erforderlich. Spezifische unerwünschten Ereignisse, die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion abbilden, sollten dabei entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems beziehen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta wurden, wurden Ergebnisse der RCT-Studie ATTRACT vorgelegt.

Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie der Mortalität lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. In der Kategorie Morbidität konnten die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Schmerz berücksichtigt werden. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für Migalastat ist daher in der Kategorie Morbidität nicht belegt.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen lässt sich daher auch für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen aufgrund fehlender statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht belegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Migalastat (Galafold) aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro

Umsatzgrenze. Galafold wurde als Orphan Drug für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, zugelassen.

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen, wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Migalastat wurden Ergebnisse der RCT-Studie ATTRACT vorgelegt. Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie der Mortalität lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. In der Kategorie Morbidität konnten die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrovaskuläre Morbidität und Schmerz berücksichtigt werden. Für diese Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen für Migalastat ist daher in der Kategorie Morbidität nicht belegt.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Responderanalysen zum Auswertungszeitpunkt zu Monat 18 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen lässt sich daher auch für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ableiten.

In der Kategorie Nebenwirkungen ist ein Zusatznutzen aufgrund fehlender statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht belegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Migalastat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.

Die Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere aufgrund der verwendeten Quelle zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit zugrunde liegender Mutation des α Galaktosidase A-Gens, die auf einer Expertenaussage auf Basis von Daten einer Universitätsklinik beruht und sich auf eine unsichere Definition stützt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Galafold (Wirkstoff: Migalastat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. November 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Migalastat sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzyersatztherapie (EET) vorgesehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht bei Kindern im Alter von 12 Jahren: 47,1 kg², durchschnittliches Körpergewicht bei Erwachsenen: 77,7 kg³).

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat	kontinuierlich 1 x alle 2 Tage	182,5	1	182,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Agalsidase alfa oder Agalsidase beta				
Agalsidase alfa	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Agalsidase beta	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Migalastat	123 mg	1 x 123 mg	1 x 123 mg	182,5	182,5 x 123 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Agalsidase alfa oder Agalsidase beta					
Agalsidase alfa	<u>ab 12 Jahre:</u> 0,2 mg / kg = 9,4 mg – 15,5 mg	9,4 mg – 15,5 mg	3 x 3,5 mg – 5 x 3,5 mg	26,1	78,3 x 3,5 mg – 130,5 x 3,5 mg
Agalsidase beta	<u>ab 12 Jahre:</u> 1 mg / kg = 47,1 mg – 77,7 mg	47,1 mg – 77,7 mg	1 x 35 mg + 3 x 5 mg – 2 x 35 mg + 2 x 5 mg	26,1	26,1 x 35 mg + 78,3 x 5 mg – 52,2 x 35 mg + 52,2 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Migalastat 123 mg	14 HKP	18 768,88 €	2,00 €	0,00 €	18 766,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Agalsidase alfa 3,5 mg	10 IFK	28 586,41 €	2,00 €	1 629,28 €	26 955,13 €
Agalsidase beta 5 mg	5 PKI	4 076,08 €	2,00 €	232,19 €	3 841,89 €
Agalsidase beta 35 mg	10 PKI	56 929,96 €	2,00 €	3 250,69 €	53 677,27 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Migalastat (Galafold); Galafold 123 mg Hartkapseln; Stand: April 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 15. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Migalastat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Migalastat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 16. Januar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. August 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Januar 2024 30. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken