



## (20573) GALAFOLD, SFL Pharma GmbH

### Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

GALAFOLD (Migalastat) 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

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von GALAFOLD wurde in zwei Pivotstudien der Phase 3 und in einer unverblindeten Verlängerungsstudie untersucht. Alle Patienten erhielten jeden zweiten Tag die empfohlene Dosis von 123 mg Migalastat. Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

#### **Studie 1 (ATTRACT) – AT1001-012, Studie 12: A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of migalastat and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and migalastat-Responsive GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT.**

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 ( $GFR_{CKD-EPI}$ ,  $CKD-EPI$  = 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 %.

**Studie 2 (FACETS) – AT1001-011, Studie 11 – 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.**

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 ( $-0.25 \pm [\text{SEM, standard error of the mean}] 0.10$ ;  $-39\%$ ) 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  $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}}$  von  $-0.30 \pm 0.66 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . 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.

### **Studie 3 – AT1001-041, Studie 041**

In der Studie 3 wurden Patienten, die die Studie 2 (FACETS) im Placebo- oder Migalastat-Arm abgeschlossen hatten, für bis zu 54 weitere Monate mit Migalastat behandelt. Endpunkte waren Sicherheit der Behandlung, kardiale Parameter, sowie die Nierenfunktion der Patienten. Migalastat zeigte langfristig ein gutes Sicherheitsprofil. Die annualisierte Veränderungsrate der Nierenfunktion gemessen an der geschätzten  $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}}$  blieb nach durchschnittlich 36 Monaten der Behandlung mit Migalastat stabil ( $-0.81 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  [95%KI  $-2.00, 0.37$ ],  $n=32$ ). Die mittlere Veränderung des LVMI in Monat 30 bis 36 gegenüber Baseline betrug  $-17.0$  (95 %-KI:  $-26.2$ ;  $-7.9$ ;  $n=15$ ).

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

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.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit kann als befristet erfüllt erachtet werden:

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

Jede Kapsel enthält 150 mg Migalastathydrochlorid, entsprechend 123 mg Migalastat. Die Packungsgrösse von 14 Kapseln reicht für einen Behandlungszeitraum von ca. 4 Wochen. 123 mg Migalastat (1 Kapsel) wird einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit eingenommen.

## Medizinischer Bedarf

Die Enzymersatztherapie (EET) ist derzeit die einzige Behandlungsmöglichkeit, die Patienten mit Morbus Fabry zur Verfügung steht. Im Rahmen dieser Therapie wird dem Patienten rekombinante  $\alpha$ -Galactosidase A als Infusion verabreicht. Mit Hilfe der EET soll die enzymatische Aktivität wiederhergestellt werden, sodass das akkumulierte Substrat GL-3 abgebaut wird. Damit soll die progressive Abnahme der Organfunktion vor Eintritt einer irreversiblen Schädigung verhindert, stabilisiert oder umgekehrt werden. Enzyme, die für die EET benutzt werden, sind Agalsidase alfa (REPLAGAL) oder Agalsidase beta (FABRAZYME). Die EET wird lebenslang, alle zwei Wochen in Form einer intravenösen Infusion, durchgeführt. Die Darreichungsform und die Häufigkeit der EET stellen eine Belastung für die Patienten und ihre Familien dar. Migalastat kann oral verabreicht werden und besitzt damit den Vorteil, dass eine lebenslange Infusionstherapie mit ihren assoziierten infusionsbedingten Reaktionen sowie diversen Einschränkungen des Alltags vermieden werden könnten.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung:  
«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. Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Kosten für den Test ob eine bis dato nicht charakterisierte Mutation auf Migalastat anspricht, werden von SFL Pharma GmbH, ([info@sfl-pharma.ch](mailto:info@sfl-pharma.ch)) übernommen. GALAFOLD darf ausschliesslich durch qualifizierte Therapiezentren (Universitätsspital Zürich, Kinderspital Zürich, Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV], Universitätsspital Bern [Inselspital]) 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. Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, die erforderlichen Daten laufend im vorgegebenen Internettool des Registers, abrufbar auf (<http://sfl-pharma.ch/Galafold-Patientenregister/>), zu erfassen. Eine schriftliche Einwilligung des Patienten muss vorliegen.»
- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit REPLAGAL und FABRAZYME auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
14 Kapseln, 150 mg	Fr. 19'838.48	Fr. 20'580.45

## 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 29. Februar 2020.