

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Migalastat (Galafold™)

Amicus Therapeutics

Modul 3 A

*Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit
Morbus Fabry*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Merkmale und Symptome von Morbus Fabry	14
Tabelle 3-2: Mögliche Differenzial- und/oder Fehldiagnosen	18
Tabelle 3-3: Einschluss der Quellen für Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry (Volltextsichtung)	26
Tabelle 3-4: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry	27
Tabelle 3-5: Studien, die M. Fabry-Patienten im Rahmen des Neugeborenen Screenings identifiziert haben	30
Tabelle 3-6: Erkrankungsdauer bei Morbus Fabry-Patienten	34
Tabelle 3-7: Schätzung der Inzidenz des Morbus Fabry	34
Tabelle 3-8: Erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation und GKV-Population..	37
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-12: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie	39
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	47
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	49
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	50
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	56
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	57
Tabelle 3-21: Verordnete DDD der Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Fabry	59
Tabelle 3-22: Erfahrungen der Morbus Fabry-Patienten mit der ERT	61
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen unter Galafold™ in klinischen Studien	67

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken 70
Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzplan 71
Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung 72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vererbung des Morbus Fabry	12
Abbildung 3-2: Abbau von GL-3 in den Liposomen bei Gesunden (A) und bei Patienten mit Morbus Fabry (B)	13
Abbildung 3-3: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Fabry	21
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
Abs.	Absatz
BVDH	Berufsverband Deutscher Humangenetiker
bzw.	beziehungsweise
DBS	Dry-Blood-Spot
DDD	Defined Daily Dose
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
DGHNOKHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGPP	Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNG	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERT/EET	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL3	Globotriaosylceramid
GLA-Gen	α -Galaktosidase A
i. d. R.	in der Regel
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IU	International Unit
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt
TIA	transitorisch ischämische Attacke
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei Migalastat (Galafold™) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Das Medikament hat am 22.05.2006 eine Orphan Designation für die genannte Indikation erhalten (EU/3/06/368) [1]. Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [2]. (vgl. auch 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 [3]).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat am 25.11.2015 ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-130) zur Frage der einzureichenden Daten stattgefunden [2], in dem eine mögliche ZVT aufgrund des Status von Morbus Fabry als Orphan Drug jedoch nicht thematisiert wurde. Es erfolgte daher keine Festlegung einer ZVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden müssen, sondern lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen ist (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [3]), wird für den

klinischen Vergleich und die daraus resultierende Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Migalastat die Studienbasis aus dem Zulassungsverfahren herangezogen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden das SGB V sowie die Orphan Designation der Europäischen Kommission als Quellen verwendet. Weitere Recherchen entfallen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency 2014. Public summary of opinion on orphan designation.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-130 Migalastat zur langfristigen Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Morbus Fabry und einer nachgewiesenen Mutation vom 18.01.2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 16. April 2015* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Zugriff am 10.11.2015].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die auf einem Mangel an funktionsfähiger α -Galaktosidase A beruht [1]. Eine Folge dieses Enzymmangels ist die unzureichende Metabolisierung und dadurch hervorgerufene Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) und verwandter Glycosphingolipide (Galabiosylceramide) [1; 2]. Klassische Symptome von Morbus Fabry sind neurologischer (Schmerz), kutaner (Angiokeratome), nephrologischer (Proteinurie, Niereninsuffizienz), kardiovaskulärer (Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen), vestibulärer und zerebrovaskulärer (transitorische ischämische Attacken (TIA), Schlaganfälle) Art [3; 4].

Morbus Fabry tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei Männer früher und häufiger erkranken. Das Erkrankungsalter liegt bei männlichen Patienten typischerweise zwischen 3 und 10 Jahren, bei weiblichen zwischen 6 und 15 Jahren [1]. Es gibt jedoch eine breite Variabilität des Schweregrades und des Lebensalters, in dem die Symptome auftreten. Klassisch betroffen sind Jungen und Männer, bei denen keine residuale Aktivität der α -Galaktosidase-A vorliegt. Im Vergleich dazu haben Frauen meistens einen leichteren Krankheitsverlauf, aber auch schwere Verlaufsformen sind bei ihnen beobachtet worden. [3] Durchschnittlich sinkt die Lebenserwartung der Männer um 20 Jahre und der Frauen um 10–15 Jahre im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung. [3; 4]

Aufgrund der Variabilität der Erkrankung wird die Diagnose häufig verspätet gestellt [2]. Es kann auch zu Fehldiagnosen wie z. B. Multiple Sklerose kommen. Eine falsche Diagnose (wie in Tabelle 3-2 beschrieben) und die daraus resultierende inadäquate Behandlung können für die Patienten folgenschwer sein und einen langen Leidensweg einleiten. [5]

Genetik des Morbus Fabry

Lysosomale α -Galaktosidase A wird durch das *GLA*-Gen kodiert. Das Gen befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms, in Position Xq22 und besteht aus sieben Exons, verteilt über 12 436 Basenpaare. Die Erkrankung kann durch eine Vielzahl von Missense- oder

Nonsense-Punktmutationen, Spleiß-Mutationen, Deletionen oder Insertionen verursacht werden. Es gibt über 800 dokumentierte pathogene Mutationen im *GLA*-Gen. Die meisten davon schränken die Enzymfunktion ein. Ein kompletter Funktionsverlust der α -Galaktosidase A führt zu dem klassischen Phänotyp der Erkrankung. [6; 3; 7]

Da sich das mutierte Gen auf dem X-Chromosom befindet, können erkrankte Väter das defekte Gen ausschließlich auf die Töchter, nicht aber auf die Söhne übertragen. Somit ist die Tochter eines erkrankten Vaters in jedem Fall Trägerin des defekten Gens. Ist hingegen nicht der Vater, sondern die Mutter Trägerin des mutierten Gens, hängt eine Erkrankung der Kinder davon ab, ob das gesunde oder das mutierte X-Chromosom vererbt wird. Folglich kann das defekte Gen auf beide Geschlechter gleichermaßen übertragen werden. [3; 8]

Die folgende Abbildung 3-1 veranschaulicht die Vererbungswege des mutierten X-Chromosoms.

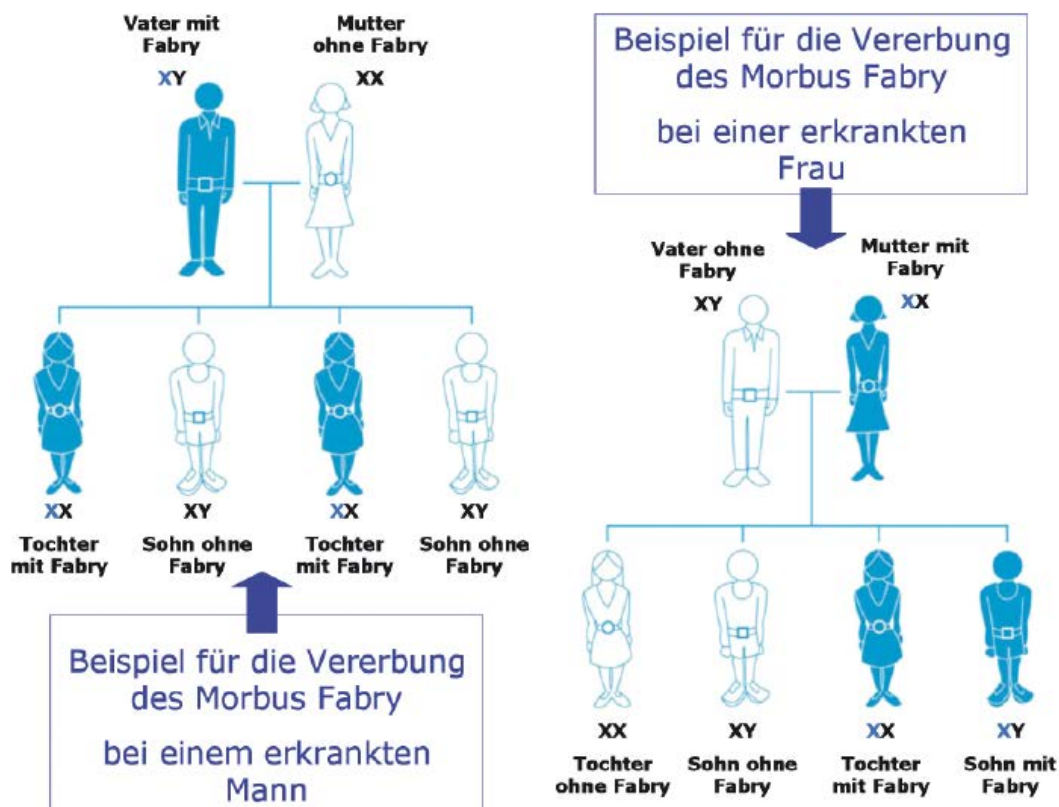


Abbildung 3-1: Vererbung des Morbus Fabry [8]

Ätiologie/Pathophysiologie

Die Lysosomen sind verantwortlich für den intrazellulären Abbau und das anschließende Recycling von Zellbestandteilen. Sie stellen eine Art zellulären Verdauungstrakt dar. Der Abbau wird durch eine Vielzahl von sauren Hydrolasen (Glykosidasen, Proteasen, Sulfatasen, Lipasen etc.) durchgeführt. Die sauren Hydrolasen sind in der Lage, alle wichtigen zellulären

Makromoleküle abzubauen. Wenn eines dieser Enzyme fehlt, kommt es zur Akkumulation der entsprechenden Metaboliten. [2; 9]

Im Allgemeinen ist die Schwere der Erkrankung mit der verbliebenen α -Galaktosidase-Aktivität verbunden. Die Lipidakkumulation tritt bevorzugt im vaskulären Endothel und in glatten Muskelzellen auf und führt bei unbehandelten Patienten zu einem progressiven Gefäßverschluss, Ischämie, Organdysfunktionen und letztlich zu Organversagen (Abbildung 3-2). Die Akkumulation von GL-3 resultiert in Zellstrukturveränderungen und Funktionsstörungen und agiert als Stimulus für eine Kaskade von Ereignissen einschließlich beeinträchtigter Energiestoffwechsel, kleiner Gefäßverletzung, K(Ca)_{3.1}-Kanal Dysfunktion in Endothelzellen, oxidativem Stress, beeinträchtigter Autophagosom-Reifung, Entzündung, Hypertrophie und irreversibler Herz- und Nierenfibrose. [6]

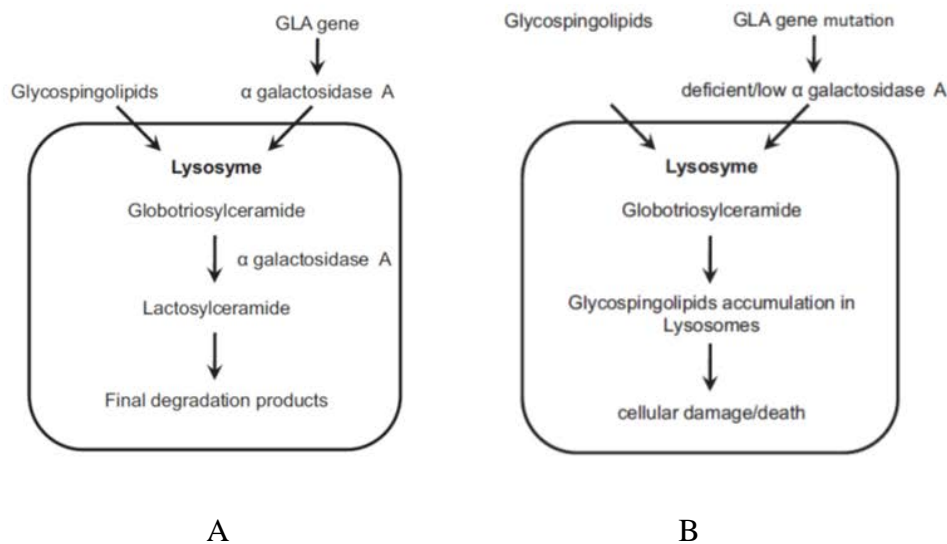


Abbildung 3-2: Abbau von GL-3 in den Lysosomen bei Gesunden (A) und bei Patienten mit Morbus Fabry (B) [6]

Patienten mit einer Fabry-Erkrankung können anhand ihres Krankheitsauftretens und des Levels der α -Galaktosidase im Plasma in drei Hauptgruppen aufgeteilt werden [10]:

- Patienten mit klassischer Fabry-Erkrankung zeigen weniger als 1 % der normalen α -Galaktosidase-Aktivität im Plasma. Die ersten Symptome treten für gewöhnlich in der Kindheit auf und beinhalten häufig Schmerzen, Fieber, Hypohidrose, Müdigkeit und Belastungsintoleranz. Die Diagnosestellung dauert meist bis ins Erwachsenenalter, wenn bereits Schäden in den Organsystemen entstanden sind. Die meisten Patienten sind Männer, jedoch können auch Frauen an der klassischen Fabry-Erkrankung leiden. [10]
- Patienten mit atypischen Varianten der Erkrankung zeigen 1–30 % der normalen α -Galaktosidase-Aktivität im Plasma. Aufgrund der noch vorhandenen α -Galaktosidase-Aktivität haben diese Patienten nur wenige oder gar keine Symptome.

Die Krankheit tritt typischerweise im Alter von etwa 40 Jahren auf. Die Manifestationen sind überwiegend auf ein Organsystem beschränkt. [10]

- Frauen weisen 0–100 % der α -Galaktosidase-Aktivität im Plasma auf. Aufgrund eines gesunden und eines mutierten X-Chromosoms entwickeln sie leichte bis schwere Manifestationen. [10]

Klinische Aspekte

Verlauf der Erkrankung

Generell steigt die Zahl der beteiligten Organsysteme progressiv mit dem Alter der Patienten. Die Zahl der beteiligten Systeme ist bei Männern zumeist höher [11]. In der folgenden Tabelle sind die Veränderungen der Merkmale und Symptome der Erkrankung in Abhängigkeit vom Alter dargestellt [1].

Tabelle 3-1: Merkmale und Symptome von Morbus Fabry

Typisches Alter	Merkmale und Symptome
Kinder und Jugendliche (≤ 16 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathische Schmerzen (z. B. Akroparästhesien) • Chronische Schmerzen in den Gelenken • Ophthalmologische Auffälligkeiten (Cornea verticillata, Tortuositas vasorum) • Hörminderung, Tinnitus • Schwindelattacken • Dyshidrose (Hypohidrose, seltener Hyperhidrose) • Überempfindlichkeit auf Hitze und Kälte • Gastrointestinale Störungen, abdominale Schmerzen • Lethargie und Müdigkeit • Angiokeratome • Erste renale und kardiale Auffälligkeiten (z. B. Mikroalbuminurie, Proteinurie, abnormale Herzfrequenzvariabilität)
Frühes Erwachsenenalter (17-30 Jahre)	<p>Zusätzlich zu den o. g. Symptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weitere Angiokeratome • Lymphödeme an den unteren Extremitäten • Niere: Proteinurie und fortschreitende Niereninsuffizienz • Herz: Hypertrophe Kardiomyopathie und linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), Angina pectoris, Arrhythmien • Zentrales Nervensystem (ZNS): TIA, Schlaganfall • Depressionen
Späteres Erwachsenenalter (> 30 Jahre)	<p>Verschlimmerung der o. g. Symptome bis hin zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen • TIA- und Schlaganfall-Rezidiven • Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit

Quelle: [1]

Haut

Angiokeratome sind ein charakteristisches Merkmal der Erkrankung. Die Angiokeratome treten meist in Gruppen auf und sind teilweise hyperkeratotische, rötlich-bräunliche Effloreszenzen von Stecknadelkopfgröße. Sie werden mit dem Alter größer und zahlreicher. Typische betroffene Regionen sind Gesäß, Leiste, Nabel und Oberschenkel. Angiokeratome kommen bei Männern häufiger vor als bei Frauen. Andere Manifestationen im Bereich der Haut können Teleangiektasien, Lymphödeme oder Störungen der Schweißsekretion sein. Am häufigsten kommt hier die Hypohidrose vor, seltener die Hyper- und Anhidrose. [1; 2; 10]

Schmerzen

Schmerzen treten bei 60–80 % der betroffenen Patienten auf. Es wurden zwei Arten von Schmerz beschrieben. Die episodischen schmerzhaften Krisen sind ein Typ davon. Sie sind auch als Fabry-Krisen bekannt. Sie sind durch qualvolle, brennende Schmerzen in den Extremitäten gekennzeichnet. Fieber, Bewegung, Müdigkeit, Stress oder schnelle Temperaturänderungen können die Schmerzkrisen auslösen. Der zweite Typ sind die chronischen Schmerzen. Sie sind durch brennende, stechende Schmerzen oder Gefühlsstörungen in den Händen oder Füßen (Akroparästhesien) gekennzeichnet. Bei etwa 11 % der Patienten kommt es zu einer Abnahme der Schmerzen mit dem Alter. Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, dass mit zunehmendem Alter die kleinen Nervenfaserschäden zunehmen, so dass ihre Funktion vollständig verloren geht und die Schmerzen nachlassen. [6]

Gastrointestinale Beschwerden

Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten leiden an gastrointestinalen Beschwerden, wobei Frauen häufiger betroffen sind. Die gastrointestinalen Beschwerden können bereits im Kindesalter beginnen und u. U. erstes oder alleiniges Symptom der Erkrankung sein. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 14 Jahren. Die häufigsten Symptome sind Diarrhö, Konstipation, Übelkeit sowie Erbrechen. [1; 2]

Augen

Charakteristisch und kennzeichnend für die Krankheit sind die ophthalmologischen Manifestationen in Form von Hornhauttrübungen (Cornea verticillata). Diese stellen die häufigsten und frühesten Zeichen von Morbus Fabry dar. Veränderungen der Cornea lassen sich mit der Spaltlampe erkennen und sind schon pränatal nachweisbar. [1; 3; 2] Sie treten bei etwa 75 % der Frauen und 90 % der Männer mit Morbus Fabry auf [2; 12].

Bis zu 75 % der Männer und etwa 20 % der Frauen mit Morbus Fabry weisen Schlingelungen (Tortuositas vasorum) der Retina und Konjunktiva auf [12]. Diese Veränderungen werden mit fortschreitendem Lebensalter häufiger. [13]

In der Regel kommt es durch ophthalmologische Veränderungen nicht zur Beeinträchtigung des Sehvermögens, jedoch wurden akute Sehverschlechterungen sekundär bei unilateraler Okklusion der zentralen Netzhautarterie beobachtet [1; 6; 2; 12].

Anteriore und vor allem posteriore subkapsuläre Linsentrübungen sog. Fabry-Katarakt werden zwar als ein erkrankungsspezifisches Zeichen angesehen, treten aber auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen (z. B. Mannosidose) auf [1; 6].

Ohren

Eine typische Manifestation des Morbus Fabry am Ohr ist der sensorineurale Hörverlust. Der anfangs akute, sich über wenige Stunden bis Tage entwickelnde, zunächst regredierende und am Schluss dauerhafte Hörverlust betrifft beide Ohren und alle Frequenzen, ganz besonders jedoch die hohen Frequenzen. [14; 15].

Tinnitus kommt bei zwei Drittel der an Morbus Fabry erkrankten Frauen, aber nur bei 40 % der Männer vor und kann sich schon im Kindesalter manifestieren. Der Schweregrad korreliert mit dem Krankheitsverlauf. [14].

Bei vielen Patienten kann neben dem Hörverlust und Tinnitus das Vestibularorgan geschädigt sein. Diese Manifestation ist besonders beim männlichen Geschlecht und im fortgeschrittenen Alter zu beobachten [15].

Herz/Gefäßsystem

Kardiale Symptome können bereits im Kindesalter auftreten. In einer Studie mit 20 Kindern und Jugendlichen (8 Jungen und 12 Mädchen) ≤ 18 Jahren hatten 7 Kinder eine manifeste linksventrikuläre Hypertrophie. Alle Patienten hatten eine linksventrikuläre Masse oberhalb des 75. Perzentils gesunder Kinder. In der Studie konnte außerdem eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität bei den männlichen Patienten beobachtet werden, als Zeichen einer Beteiligung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems angesehen wird. [16]

Kardiale Symptome treten bei 40 bis 60 % der Patienten mit Morbus Fabry auf [6; 3]. Zur Mitte des vierten Lebensjahrzehnts zeigen etwa 50 % der Patienten kardiovaskuläre Symptome [17]. Einige Patienten sind asymptomatisch, obwohl sich bereits GL-3 in Kardiomyozyten und Endothelzellen der Arterien und Kapillaren abgelagert hat [18].

Typische kardiale Befunde sind [1]:

- Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)
- intramyokardiale Fibrose
- prominenter Papillarmuskel
- EKG-Veränderungen mit kurzer P-Welle und PR-Intervall, Zunahme der QRS-Breite und Repolarisationsstörungen
- Herzrhythmusstörungen (häufiger im Alter)
- Klappendysfunktion

Die LVH ist der führende Befund bei Patienten mit Morbus Fabry [1]. LVH kommt bei etwa 52 % der Männer und 38 % der Frauen vor. Bei beiden Geschlechtern steigt die Prävalenz der LVH mit zunehmendem Alter an. [16]. Die Anwesenheit von LVH ist mit einer deutlich

erhöhten Frequenz von kardialen Symptomen, Arrhythmien und Herzklappenerkrankungen assoziiert [17].

Im Laufe der Zeit kann die Herzerkrankung zu Herzversagen, Myokardinfarkt oder lebensbedrohlichen Arrhythmien führen [19].

Niere

Eine Nierenerkrankung mit abnehmenden glomerulären Filtrationsraten (GRF) und Proteinurie ist ein wichtiges Anzeichen einer Fabry-Nephropathie [20].

Die Fabry-Nephropathie wird in drei klinischen Phasen unterteilt. Wie die meisten Aspekte von Morbus Fabry verschlimmert sich die Nierenerkrankung mit steigendem Alter [3; 2]. Die erste Phase tritt in der Kindheit oder Jugend auf. Sie ist durch glomeruläre Hyperfiltration gekennzeichnet. Die zweite Phase wird durch Proteinurie, Lipidurie oder andere Nierenfunktionsstörungen charakterisiert. Die dritte Phase wird durch schwere Nierenerkrankungen und Beteiligung der Gefäß-, Herz- und zerebralen Systeme definiert. [21] Unbehandelt endet die Nephropathie in terminaler Niereninsuffizienz zumeist in der fünften Lebensdekade [3; 20].

Die Anzeichen einer Nierenerkrankung treten bei Frauen meist später auf als bei Männern. Bei den meisten Männern kommt es zu einem schnelleren Verlust der Nierenfunktion im Vergleich zu Frauen mit Morbus Fabry. [20; 22; 23]

ZNS

Einer frühen peripheren Neuropathie folgen oft zerebrovaskuläre Komplikationen im Erwachsenenalter. Anzeichen und Symptome variieren und sind in ihrer Ausprägung mild bis schwer. Häufige Symptome sind z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, TIA, ischämische Schlaganfälle und vaskuläre Demenz. [6; 3] TIA und Schlaganfall sind die häufigsten und schwerwiegendsten zerebrovaskulären Komplikationen bei Morbus Fabry [1; 2]. Etwa 25 % der Patienten erleiden im Krankheitsverlauf ein zerebrovaskuläres Ereignis. Dabei ist das mittlere Alter bei Männern etwa 34 Jahre und bei Frauen etwa 54 Jahre [24].

Bei jungen Patienten mit einem Schlaganfall sollte Morbus Fabry stets ausgeschlossen werden [1]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 zeigt, dass Morbus Fabry der Grund für 1 % aller Schlaganfälle und für 3–5 % aller Schlaganfälle ungeklärter Ursache in allen Altersgruppen ist [25].

MRT-Untersuchungen werden für die Erkennung der ZNS-Anomalien benutzt. Folgende ZNS-Änderungen wurden bei Patienten mit Morbus Fabry identifiziert:

- Läsionen der weißen Substanz – diese wurden in seltenen Fällen auch bei Kindern festgestellt
- ein gestörter zerebraler Blutfluss
- vertebrobasiläre Gefäßveränderungen

- geschlängelte und dilatierte Blutgefäße
- Signalveränderungen im Pulvinar thalami in der MRT-T1-Wichtung (nur in ca. 30 % aller Fälle nachweisbarer Hinweis auf eine ZNS-Beteiligung bei Morbus Fabry) [1]

Einige der neurologischen Merkmale von Morbus Fabry werden von zerebrovaskulären Läsionen, einem Ergebnis der multifokalen Beteiligung der kleinen Blutgefäße, verursacht [3]. Nieren und Herzerkrankungen treten häufig zusammen mit einer zerebrovaskulären Erkrankung auf und können neurologische Behinderungen und Schlaganfall prädisponieren [3; 26; 25].

Sonstige Beschwerden

Beschwerden mit vermehrter Häufigkeit bei Patienten mit Morbus Fabry:

- Depressionen
Im Vergleich zu Patienten ohne Morbus Fabry ist die Prävalenz von Depressionen bei Männern höher als bei Frauen. Je stärker die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Erkrankungssymptome (z. B. Akroparästhesien oder Anhidrose) ist, desto häufiger treten Depressionen auf [27]
- Verminderte Lebensqualität
Die Lebensqualität der Patienten mit Morbus Fabry ist im Vergleich zur Normalbevölkerung vermindert. Die Größenordnung ist vergleichbar mit der Minderung der Lebensqualität bei Patienten mit schwerer Hämophilie [28]
- Atemwegsstörungen wie z. B. Atemnot, Husten, Keuchen [3; 29]
- Osteopenie und Osteoporose im Bereich von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals [3; 30]
- milde periphere Zytopenie und Anämie [3; 29].

Diagnosestellung

Die Diagnosestellung bei Morbus Fabry ist schwierig. Viele Patienten mit der Fabry-Erkrankung haben eine lange Geschichte von Konsultationen mehrerer verschiedener Fachärzte und häufigen falschen Diagnosen (siehe auch Tabelle 3-2). [10]

Tabelle 3-2: Mögliche Differenzial- und/oder Fehldiagnosen

Organ(system)	Symptome bei Morbus Fabry	Mögliche Differenzial- und/oder Fehldiagnosen
Haut	Angiokeratome	Fucosidose, Sialidose, N-Acetylgalactosamin-Mangel, akrale pseudolymphomatöse Angiokeratome des Kindes
	Hypohidrose/Anhidrose	Horner-Syndrom, Therapie mit Topiramid, Acetylcholin-Intoxikation
	Hyperhidrose	primär fokale Hyperhidrose
	Lymphödeme	chronisch venöse Insuffizienz, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Organ(system)	Symptome bei Morbus Fabry	Mögliche Differenzial- und/oder Fehldiagnosen
Peripheres Nervensystem	(neuropathische) Schmerzen	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Fibromyalgien, (Cluster-)Kopfschmerz, Migräne, diabetische Neuropathie, rezidivierende Fiebersyndrome (zum Beispiel TNF-Rezeptor-assoziiertes Fieber), Porphyrrie, urämische Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, hereditäre Neuropathie
Gastrointestinaltrakt	Abdominale Schmerzen, Diarrhö, Konstipation, verzögerte intestinale Passagezeit	Gastritis, Ulcus duodeni, Zöliakie, gastrointestinale Blutungen, Diarrhö, Konstipation, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulitis, funktionelle Dyspepsie, Irritable bowel syndrome, familiäres Mittelmeerfieber
Augen	Totuositas vasorum	Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, nephrotisches Syndrom, Neurofibromatose Typ I, fibromuskuläre Dysplasie, M. Rendu-Osler-Weber, velokardiofaziales Syndrom
	Uveitis	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. juvenile idiopathische Arthritis, Spondylitis ankylosans), tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis-Syndrom, M. Behçet, Sarkoidose, M. Crohn
	Konjunktivale Aneurysmen	Kawasaki-Syndrom, Diabetes mellitus
Ohren	Akuter/chronischer Hörverlust	Apoplex; multiple Sklerose, Leopard-Syndrom
	Tinnitus	Otosklerose, Borreliose, Hörsturz, M. Menière, Akustikusneurinom
	Schwindel	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, M. Menière, Neuritis vestibularis, Kleinhirn-/Hirnstamminfarkt
Herz	Angina pectoris, Myokardinfarkt	Atherosklerose
	Palpitationen	Vorhofflimmern, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Hyperthyreose, medikamenteninduzierte Palpitationen
	Kardiomyopathie	Mitochondriopathien, Long-QT-Syndrom, Myokarditis, M. Pompe, M. Niemann-Pick, Hämochromatose, Muskeldystrophie Duchenne-Becker, Neurofibromatose Typ I, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Dermatomyositis
	Herzklappenerkrankungen	Endokarditis, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Mukopolysaccharidosen
	Gestörte Variabilität der Herzfrequenz	arterieller Hypertonus, Mitralklappenprolaps, Diabetes mellitus, Sjögren-Syndrom, MELAS-Syndrom, obstruktive Schlafapnoe
Niere	Proteinurie/progrediente Niereninsuffizienz	Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Glomerulonephritis, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Gicht, Amyloidose, Diabetes mellitus, Schönlein-Henoch-Nephritis
ZNS	TIA, Apoplex, Läsionen weißer Substanz	Atherosklerose, multiple Sklerose, Mitochondriopathien, zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit

Organ(system)	Symptome bei Morbus Fabry	Mögliche Differenzial- und/oder Fehldiagnosen
		subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie

Quelle: [31]

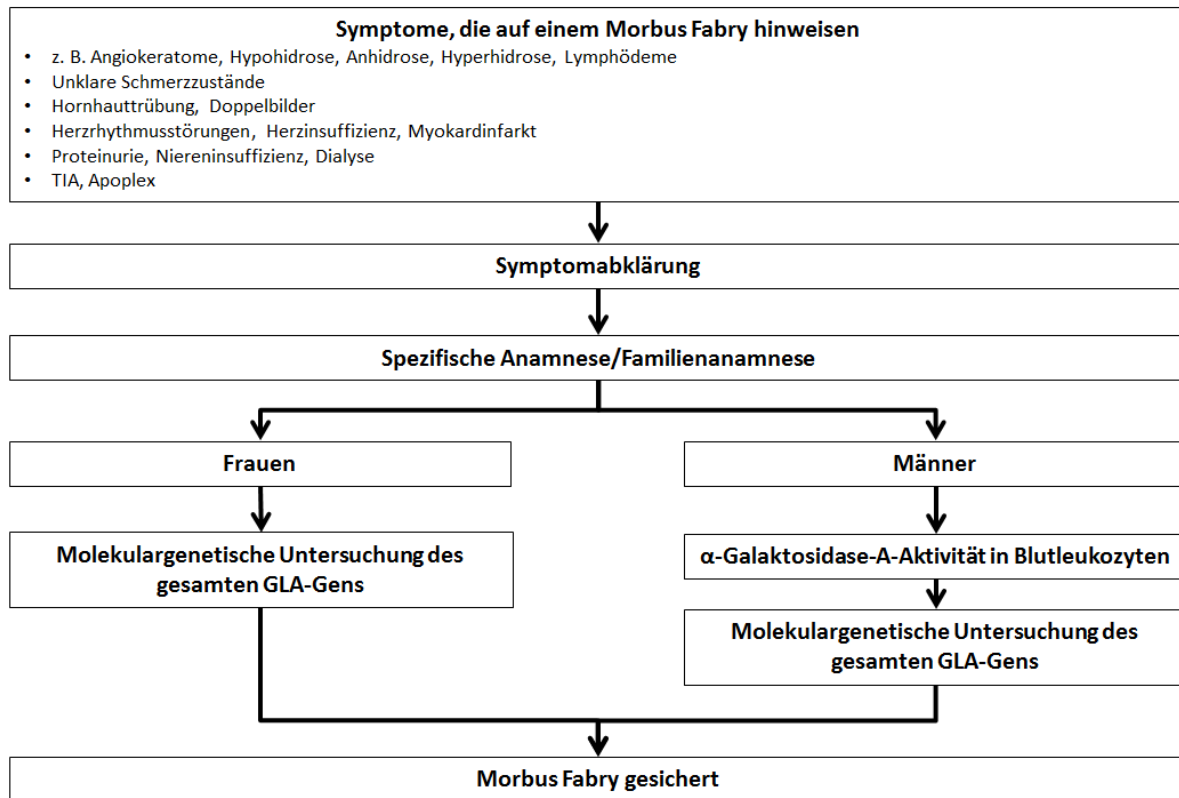
Bei Symptomen mit einem Verdacht auf Morbus Fabry wird eine Familienanamnese durchgeführt. Dabei wird darauf geachtet, ob die Erkrankung bereits in der Familie aufgetreten ist oder ob es unklare Todesfälle in der Familie gab. [1; 31]

Zur Diagnosestellung bei Männern wird die α -Galaktosidase A-Aktivität in Blutleukozyten bestimmt. Bei niedriger Enzymaktivität erfolgt eine zweite Untersuchung in einem anderen Material. Bei einer pathologisch reduzierten α -Galaktosidase A-Aktivität liegt ein Morbus Fabry vor. Zur Diagnosesicherung wird eine molekulargenetische Untersuchung des gesamten *GLA*-Gens empfohlen. [1]

Bei Frauen liefert der Enzymaktivitätstest oft falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse. Nur bei etwa 10 % der Frauen mit einer Fabry-Erkrankung liegt der α -Galaktosidase A-Wert im pathologischen Bereich. Die Bestimmung des GL-3-Wertes im Blut kann auf das Vorliegen der Erkrankung hinweisen, liefert aber allein keine sichere Diagnose (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2013). Bei Verdacht auf Morbus Fabry sollte daher eine molekulargenetische Untersuchung des gesamten *GLA*-Gens stattfinden. [1]

Eine Nierenbiopsie kann zur Diagnosestellung herangezogen werden, sie liefert aber keine klinisch relevanten Zusatzinformationen, wenn die Diagnose durch andere Parameter sicher gestellt ist [1].

Die folgende Abbildung 3-3 zeigt den Algorithmus für die Diagnose bei Morbus Fabry



[adaptiert nach 1]

Abbildung 3-3: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Fabry

Prognose

Die Fabry-Erkrankung führt mit der Zeit zu multiplem Organversagen und frühzeitigem Tod.

Laut historischen Analysen galt Nierenversagen als die häufigste Todesursache von Morbus Fabry-Patienten, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen. Hingegen zeigt eine aktuelle Studie mit 42 Patienten aus den Jahren 2001–2007, dass kardiovaskuläre Ereignisse die primäre Todesursache waren (34 % der Männer und 57 % der Frauen). Im gleichen Zeitraum starben hingegen nur 3 Patienten (7 %) an einer Nierenerkrankung. Diese Entwicklung kann möglicherweise auf eine verbesserte klinische Versorgung, einen besseren Zugang zur Dialyse und ein verbessertes Bluthochdruck-Management zurückgeführt werden. Diese Daten lassen zudem vermuten, dass Todesfälle aufgrund von Nierenversagen über die Zeit immer seltener werden und die meisten Patienten derzeit an kardiovaskulären Komplikationen sterben. [4]

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser

Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da die Erkrankung eine hohe klinische Variabilität aufweist und mehrere Organsysteme betrifft, erfordern die Diagnose und die Behandlung eine enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachdisziplinen. Dies zeigt sich an der Beteiligung der vielen medizinischen Disziplinen bei der Leitlinienentwicklung. Die interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DNG) wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH), des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (BVDH), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) erstellt. Die Leitlinie betont die Notwendigkeit einer frühen und sicheren Diagnose und von wirksamen, sicheren und evidenzbasierten Therapien zur Behandlung von Morbus Fabry.

Therapieziele sind die Reduktion von Beschwerden (v. a. Schmerzlinderung), die Verbesserung der Lebensqualität, die Verhinderung und Reduktion von Organmanifestationen (v. a. Nieren, Herz und ZNS) sowie die Normalisierung der Lebenserwartung. Zur Erreichung dieser Therapieziele ist eine kontinuierliche Behandlung des Morbus Fabry erforderlich. [1]

Behandlungsoption Enzymersatztherapie (ERT)

Seit 2001 steht den Patienten die ERT zur Verfügung. Im Rahmen dieser Therapie wird dem Patienten eine rekombinante α -Galaktosidase A als Infusion verabreicht. Mit Hilfe der ERT soll die enzymatische Aktivität wieder hergestellt werden, so dass das akkumulierte Substrat abgebaut wird. Damit soll die progressive Abnahme der Organfunktion vor Eintritt einer irreversiblen Schädigung verhindert, stabilisiert oder umgekehrt werden. [32]

Derzeit sind zwei Präparate auf dem deutschen Markt zugelassen:

- Agalsidase Alfa (Replagal[®])
- Agalsidase Beta (Fabrazyme[®])

Agalsidase Alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein α -Galaktosidase A [33]. Agalsidase Beta ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung

erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α -Galaktosidase A identisch. [32]

Limitationen der ERT

Insgesamt liegen nur wenige Daten aus Placebo-kontrollierten Studien vor [1; 34]. Die ERT wird lebenslang, alle zwei Wochen in Form einer intravenösen Infusion, durchgeführt. Die Fachinformation von Replagal[®] empfiehlt eine Infusionszeit von 40 Minuten [33]. Die tatsächliche Infusionsdauer variiert und ist patientenindividuell. Die Darreichungsform und die Häufigkeit stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten und ihre Familien dar.

Jedes rekombinant verabreichte Protein kann bei Patienten eine Immunogenitätsreaktion hervorrufen. Diese Bildung von IgG-Antikörpern (Immunoglobulin G) ist beim einzelnen Patienten nicht vorhersagbar. Unter Replagal[®] wurden bei 24 % der männlichen Patienten IgG-Antikörperreaktionen beobachtet [33]. Im einfachsten Fall neutralisieren diese Antikörper die Wirkung des Proteins. Es kann jedoch auch zu Kreuzreaktionen mit anaphylaktischem Schock kommen. [35]

Eine häufige Nebenwirkung bei ERT sind die infusionsbedingten Reaktionen (IRR). In klinischen Studien mit Fabrazyme[®] trat bei 67 % der Patienten mindestens eine IRR auf. Die häufigsten IRR sind Fieber und Schüttelfrost. Anaphylaktische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet. [32] In klinischen Studien zeigten 13,7 % der mit Replagal[®] behandelten Patienten Unverträglichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit der Infusion. Die häufigsten Symptome waren Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Rötung und Müdigkeit. Ernsthaftige IRR wurden gelegentlich berichtet; zu den Symptomen gehören Fieber, Rigor, Tachykardie, Urtikaria, Übelkeit/Erbrechen, angioneurotisches Ödem mit Engegefühl im Hals, Stridor und eine geschwollene Zunge. [33] Diese IRR können bei einem Teil der betroffenen Patienten eine Vorbehandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden erfordern [32; 33]. Die Mehrheit dieser IRR kann auf die Bildung von IgG-Antikörpern und/oder Komplementaktivierung zurückgeführt werden [32].

Die intravenösen ERT-Infusionen sind mit einem niedrigen, aber signifikanten Infektionsrisiko assoziiert. Die Gabe von Agalsidase Beta (Fabrazym[®]) führte bei einem von zehn Kindern zu einer Infektion an der Infusionsstelle. [36]

Aktuell verfügbare Evidenz über die langfristige Wirksamkeit der ERT bei Morbus Fabry ist begrenzt. In einem systematischen Review wurden unbehandelte und mit ERT behandelte Männer und Frauen mit Morbus Fabry verglichen. Diese Analyse kam zu der Schlussfolgerung, dass ERT effektiv bei der Reduktion von LVH ist, der Effekt auf die Nierenfunktion aber limitiert ist. Bei behandelten und unbehandelten Patienten mit einer GFR > 60 ml/min/1,73 m² gab es keinen Unterschied im Rückgang der Nierenfunktion. Nur behandelte Männer mit einem GFR < 60 ml/min/1,73 m² hatten eine langsamere Abnahme der Nierenfunktion. Unabhängig von LVH bei Studienbeginn kam es bei Männern trotz der ERT zu einer Erhöhung der LV-Herzmuskelmasse, auch wenn diese Erhöhung bei unbehandelten

männlichen Patienten schneller erfolgte. Bei behandelten Frauen mit LVH wurde die LV-Herzmuskelmasse hingegen verringert und blieb bei Frauen ohne LVH stabil. [34]

Je früher die Patienten mit der ERT-Behandlung starten und je geringer die Nierenbeteiligung ist, desto stärker profitieren sie von der Therapie, d. h. das Fortschreiten der Erkrankung wird verlangsamt. Bei Patienten, bei denen die ERT-Behandlung erst spät eingeleitet wird und/oder die eine fortgeschrittene Nierenerkrankung aufweisen, ist ein Fortschreiten der Fabry-Erkrankung durch die ERT-Behandlung nicht zu verhindern. [37]

Behandlungsoption Migalastat

Mit Migalastat (Galafold™) steht eine weitere in Deutschland zugelassene Therapieoption für Patienten mit Morbus Fabry zur Verfügung. Migalastat ist ein oral einzunehmendes pharmakologisches Chaperon („Faltungshelfer“) mit Wirkung auf das Enzym α -Galaktosidase A.

Aufgrund der kleinen Molekülstruktur von Migalastat kann ein höheres Verteilungsvolumen (77 bis 133 Liter, verglichen mit 8-24 Liter der ERT) erreicht werden. Eine höhere Volumenverteilung führt zu einer Verbesserung der α -Gal A-Aktivität in verschiedenen Organen und Geweben. Migalastat überwindet im Gegensatz zur ERT die Blut/Hirnschranke und kann so in das ZNS/Nervengewebe gelangen. Migalastat führt zu einer physiologischen Faltung des Enzyms, so dass es zu den Lysosomen, dem Ort des Substratabbaus erreichen kann („trafficking“). Darüber hinaus bietet die orale Einnahme von Migalastat an jedem zweiten Tag eine konsistentere α -Gal A-Aktivität für die Lysosomen und ähnelt so eher der natürlichen Enzymfunktion als die intravenöse Gabe von ERT jede zweite Woche. [38]

Es besteht nach wie vor ein Bedarf an Therapieoptionen, um die Krankheit von Anfang an bestmöglich zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf nach Möglichkeit einzudämmen. Patienten mit Morbus Fabry steht mit Migalastat eine weitere Therapieoption zur Verfügung, durch die Einschränkungen der ERT wie z. B. die i. v. Gabe, die IRR sowie die Immunogenitätsreaktionen umgangen werden können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Epidemiologische Literatur zu Morbus Fabry steht nur in einem sehr begrenzten Umfang zur Verfügung. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass es sich bei Morbus Fabry um eine seltene Erkrankung handelt.

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Epidemiologie der Zielerkrankung wurde am 15.09.2015 eine systematische Literaturrecherche in PubMed durchgeführt und am 16.12.2015 upgedatet (nähere Beschreibung im Abschnitt 3.2.6). Um sicherzustellen, dass die Analyse die aktuelle epidemiologische Lage der Erkrankung reflektiert, wurden nur Studien, welche seit dem Jahr 2010 publiziert wurden, inkludiert. Recherchiert wurde hauptsächlich nach Literatur für Deutschland, es wurden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung aber auch internationale Publikationen berücksichtigt. Im Rahmen der Datenbankrecherche wurden zwei potentiell geeignete Publikationen von Brennan *et al.* 2014 [39] und Tsuboi *et al.* 2012 [40] zu Prävalenz und Inzidenz von Morbus Fabry identifiziert. Die einzige deutsche Studie von Manger 2010 [41], die gefunden wurde, war keine Primärerhebung (Tabelle 3-3).

Zusätzlich zur elektronischen Literaturrecherche wurde eine Hand- und Schneeballsuche im Internet, in den Leitlinien und Literaturverzeichnissen durchgeführt, um auch diejenigen Artikel zu finden, die bei der Recherche in den elektronischen Datenbanken möglicherweise nicht erfasst wurden (nähere Beschreibung im Abschnitt 3.2.6). Auch diese Suche hatte keine aktuellen Aussagen zur Häufigkeit und zu den Neuerkrankungen von Morbus Fabry in Deutschland ergeben. Es wurden aber durch diese Recherche zusätzlich fünf weitere internationale Quellen [42-46] gefunden (Tabelle 3-3). Die identifizierten Studien von Meikle *et al.* 1999 [43] und Poorthuis *et al.* 1999 [46] enthalten zwar keine aktuellen Angaben, wurden aber aufgrund häufiger Zitation in der Literatur bei der Prävalenz- und Inzidenzberechnung im vorliegenden Dossier berücksichtigt. Ebenso oft wurde in den Publikationen eine Studie von Desnick aus dem Jahr 2001 zitiert, die eine Inzidenz von 1/40 000 männliche Morbus Fabry-Patienten angibt [47]. Die hier enthaltenen epidemiologischen Daten hatten jedoch keinen primären Charakter und wurden daher nicht zur Abschätzung der Patientenzahl hinzugezogen.

Tabelle 3-3: Einschluss der Quellen für Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry (Volltextsichtung)

Quelle	Land	Ausschlussgrund ^{a)}
Bibliografische Datenbankrecherche		
Brennan <i>et al.</i> 2014 [39]	Nord England	Eingeschlossen
El-Abassi <i>et al.</i> 2014 [6]	USA	A2
Kes <i>et al.</i> 2013 [48]	Kroatien	A2
Inoue <i>et al.</i> 2013 [49]	Japan	A5
Villalobos <i>et al.</i> 2013 [50]	Lateinamerika	A6
Kes <i>et al.</i> 2012 [51]	Kroatien	A2
Mechtler <i>et al.</i> 2012 [52]	Österreich	A5
Tsuboi <i>et al.</i> 2012 [40]	Japan	Eingeschlossen
Hogarth <i>et al.</i> 2011 [53]	England	A3
Germain, 2010 [3]	Frankreich	A2
Manger, 2010 [41]	Deutschland	A2
Hand- und Schneeballsuche		
Orphanet, 2015 [44]	EU-Länder	Eingeschlossen
EMA, 2014 [42]	EU-Länder	Eingeschlossen
Hwu <i>et al.</i> 2009 [54]	Taiwan	A5
Spada <i>et al.</i> 2006 [55]	Nord Italien	A5
Özkara <i>et al.</i> 2004 [56]	Türkei	A5
Pinto <i>et al.</i> 2004 [45]	Nord Portugal	Eingeschlossen
MacDermot <i>et al.</i> 2001a [57]	England	A5
MacDermot <i>et al.</i> 2001b [58]	England	A5
Poorthuis <i>et al.</i> 1999 [46]	Niederlande	Eingeschlossen
Meikle <i>et al.</i> 1999 [43]	Australien	Eingeschlossen
Desnick <i>et al.</i> 2001 [47]	USA	A2
^{a)} <u>Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen:</u>		
A1	Fokus auf eine andere Indikation als Morbus Fabry	
A2	Treffer ist keine Primärerhebung	
A3	Minimum von 20 Erkrankten ist nicht erreicht	
A4	Verwendete Diagnosestandards sind nicht mit Deutschland vergleichbar	
A5	Treffer bildet die Zielpopulation nicht oder nur teilweise ab (z. B. spezielle Population, Familienanalyse)	
A6	keine Dossier-relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz	

Die Suche ergab keine relevanten Treffer für Deutschland. Aufgrund der fehlenden bevölkerungsbezogenen Angaben für Deutschland werden die Prävalenz und die Inzidenz von Morbus Fabry anhand von Daten aus identifizierten internationalen epidemiologischen Studien abgeschätzt. Die dafür in Frage kommenden Studien sind in chronologischer Reihenfolge (nach dem Erscheinungsjahr der Publikation) in Tabelle 3-4 dargestellt. Aus Übersichtsgründen (zum Vergleich von Referenzen) sind Studien, die auf den Daten von Neugeborenen Screenings beruhen, in einer separaten Tabelle (Tabelle 3-5) präsentiert. Dabei sind Prävalenz und Inzidenz in den Tabellen so abgebildet und benannt, wie sie in der jeweiligen Studie benannt wurden. In der Literatur wird unter anderem für die Bestimmung

der Häufigkeit einer seltenen Erkrankung die Geburtsprävalenz ermittelt. Diese wird im Vergleich zur tatsächlichen Prävalenz aus der Anzahl der betroffenen Individuen in einer Population und der Anzahl der Lebendgeburten in demselben Zeitraum berechnet.

Tabelle 3-4: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry

Quelle	Land/ Region	Anzahl Patienten mit Morbus Fabry/ Diagnose- alter der Patienten	Population	Prävalenz (pro 100 000)	Inzidenz (pro 100 000)	Bezugs- jahr/ Periode
Orphanet 2015 [44]	EU- Länder	k. A.	k. A.	0,22^{a)} Geburts- prävalenz	k. A.	k. A.
EMA, 2014 [42]	EU- Länder	k. A.	k. A.	0,3^{a)} Prävalenz	k. A.	k. A.
Brennan <i>et al.</i> 2014 [39]	Nord- England	Im Rahmen des Kaskaden- tests wurden 233 Fälle identifiziert. Davon wurden 121 nicht untersucht.	Genom-Datenbank in Nord England wurde nach Morbus Fabry- Fällen durchsucht. Zusätzlich wurden klinische Stammbäume aufgezeichnet, um weitere Fälle zu identifizieren. 17 neue Familien bzw. 233 "gefährdete" Verwandte wurden mit Hilfe des Kaskadentests lokalisiert. Von 233 Verwandten konnten 52 % aus verschiedenen Gründen nicht weiter untersucht werden. Es wurde von der Bevölkerungszahl 3,1 Mio. ausgegangen.	2,04 (1 pro 49 000 ^{a)}) Prävalenz (symptomatische Morbus Fabry Fälle)	k. A.	1981- 2011

Quelle	Land/ Region	Anzahl Patienten mit Morbus Fabry/ Diagnose- alter der Patienten	Population	Prävalenz (pro 100 000)	Inzidenz (pro 100 000)	Bezugs- jahr/ Periode
Tsuboi <i>et al.</i> 2012 [40]	Japan	315 gesamt	Alle Patienten, die in einem japanischen „Specified Disease Treatment Research Programm“ gemeldet sind. Das Programm stellt medizinische Leistungen zur Verfügung für Patienten mit seltenen und unheilbaren oder schwer behandelbaren Krankheiten.	0,25^{a)} Prävalenz (Anzahl der Fälle aus dem Programm/ Bevölkerungszahl im Jahr 2005)	k. A.	2003-2008
		198 Männer <u>Diagnosealter:</u> Mittelwert 37,4 ± 13,9 Jahre		0,32^{a)}	k. A.	
		117 Frauen <u>Diagnosealter:</u> Mittelwert 51,2 ± 14,1 Jahre		0,18^{a)}	k. A.	
Pinto <i>et al.</i> 2004 [45]	Nord Portugal	1 Patient wurde identifiziert	Es wurde nach Patientenakten mit der post- und pränatalen Diagnose „lysosomale Speicherkrankheit“ in 2 genetischen Labors in Portugal gesucht.	0,12^{a)} Geburtsprävalenz (Gesamtzahl von diagnostizierten Fällen (post- und pränatale Diagnosen) in dem Zeitraum 1982-2001 ^{b) c)} / Gesamtzahl von lebenden Geburten in demselben Zeitraum)	k. A.	1982-2001

Quelle	Land/ Region	Anzahl Patienten mit Morbus Fabry/ Diagnose- alter der Patienten	Population	Prävalenz (pro 100 000)	Inzidenz (pro 100 000)	Bezugs- jahr/ Periode
Meikle <i>et al.</i> 1999 [43]	Australien	36 Patienten mit postnataler Diagnose wurden herausgefiltert. <u>Diagnosealter:</u> Mittelwert 28,6 Jahre (bezogen auf 32 Patienten)	Die retrospektiven Patientendaten wurden in 2 Kliniken erhoben, die Informationen über alle Patienten mit diagnostizierten lysosomalen Speicherkrankheiten besaßen. Zahl der Geburten in der Studienperiode in 8 australischen Städten betrug 4 222 323	0,85 (1 pro 117 000 ^{a)}) Geburtsprävalenz (Anzahl post- und pränatale Diagnosen/ Anzahl der Geburten in der Studienperiode)	0,85 (1 pro 117 000 ^{a)}) (Anzahl postnatale Diagnosen/ Anzahl der Geburten in der Studienperiode) Inzidenz in der Periode 1980-1996	1980-1996
Poorthuis <i>et al.</i> 1999 [46]	Niederlande	Bei 27 Patienten wurde Morbus Fabry diagnostiziert	Die Daten von Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten wurden in den genetischen Zentren in Leiden, Nijmegen und Rotterdam erhoben, die Informationen über alle post- und pränatalen Diagnosen enthielten. Die Autoren glauben, dass sie somit alle Patienten mit der Diagnose extrahieren konnten.	0,42^{a)} Geburtsprävalenz (männlich) Anzahl der diagnostizierten Patienten mit LSD, die im Zeitraum von 1926-1986 ^{b)} geboren wurden /Anzahl der Geburten in der Periode	k. A.	1970–1996
resultierende Spanne				0,12-2,04	0,85	

^{a)} Angabe wie in der Studie

^{b)} Die Geburtsperiode wird bestimmt durch das Intervall zwischen Geburtsjahr des ältesten diagnostizierten Patienten und dem Geburtsjahr des jüngsten diagnostizierten Patienten.

^{c)} Für die Erkrankung, bei der nur ein Patient identifiziert wurde, wurde als Geburtsperiode Diagnose-Ermittlungszeitraum genommen.

Tabelle 3-5: Studien, die M. Fabry-Patienten im Rahmen des Neugeborenen Screenings identifiziert haben

Quelle/ Land	Anzahl Patienten mit Morbus Fabry	Population/ Untersuchungsmethode	Prävalenz (pro 100 000)	Inzidenz (pro 100 000)	Bezugs- jahr/ Periode	Alters- gruppen
Inoue <i>et al.</i> 2013, Japan [49]	7 Neugeborene (5 Jungen und 2 Mädchen) wurden identifiziert	<u>Population:</u> Das konventionelle Neugeborenen Screening-Programm wurde in der Stadt Fukuoka und Umgebung durchgeführt. Von 39 228 Neugeborenen wurden 21 170 nach einem schriftlichen Einverständnis der Eltern in die Studie eingeschlossen. <u>Methoden:</u> Anhand des Bluttests (dry blood spot DBS) wurden Morbus Fabry-Erkrankte identifiziert. Bei den identifizierten Personen wurde noch zusätzlich eine genetische Analyse durchgeführt.	14,2 (1 pro 7 057 ^a)	k. A.	2007-2010	Blutabnahme am 4-6. Tag nach der Geburt
Mechtler <i>et al.</i> 2012, Österreich [52]	9 Neugeborene (6 Jungen und 3 Mädchen) wurden identifiziert	<u>Population:</u> Es wurden Blutproben von 34 736 Neugeborenen im Rahmen des österreichischen Neugeborenen Screening-Programms entnommen. <u>Methoden:</u> Anhand des Bluttests (DBS) wurden die Aktivität des α -Gal Enzyms sowie der Mutationstyp untersucht.	k. A.	26 (1 pro 3859 ^a)	Januar 2010 bis Juli 2010	Blutabnahme am 3. Tag nach der Geburt

Quelle/ Land	Anzahl Patienten mit Morbus Fabry	Population/ Untersuchungsmethode	Prävalenz (pro 100 000)	Inzidenz (pro 100 000)	Bezugs- jahr/ Periode	Alters- gruppen
Hwu <i>et al.</i> 2009, Taiwan [54]	75 Neugeborene (73 Jungen, 2 Mädchen) mit niedriger α -Gal A Enzym- aktivität und α -Gal A Mutationen wurden identifiziert.	<u>Population:</u> Im Rahmen des Neugeborenen- screenings am National Taiwan University Hospital wurden 171 977 Mädchen und Jungen auf Mangel des Enzyms α -Galaktosidase untersucht. <u>Methode:</u> Bluttest (DBS), bei dem die Aktivität des α -Gal Enzyms und das Verhältnis zwischen β -Gal A / α -Gal A untersucht worden sind.	k. A.	80 (1 pro 1250 ^{a)}) (männ- lich) 2,45 (1 pro 40 840 ^{a)}) (weiblich)	2006-2008	Blutab- nahme am 3.Tag nach der Geburt
Spada <i>et al.</i> 2006, Nord-Italien [55]	12 Patienten wurden identifiziert	<u>Population:</u> Konventionelles Neugeborenen- screening mit 37 104 Jungen. <u>Methode:</u> Bluttest, bei dem die Aktivität des α -Gal Enzyms untersucht wurde.	k. A.	32,3 (1 pro ~3100 ^{a)}) (männlich)	2003-2005	Blutab- nahme am 3.Tag nach der Geburt
resultierende Spanne			14,2	26-80		

^{a)} Angabe wie in der Studie

Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, schwanken die Prävalenz- und Inzidenzangaben zwischen einzelnen Regionen deutlich. Diese Heterogenität der Daten wird in der Literatur wie folgt begründet:

- Der klinische Verlauf des Morbus Fabry ist uneinheitlich und insbesondere bei Frauen sehr variabel.
- Aufgrund der Vielzahl der Symptome und einer unspezifischen Symptomatik wird Morbus Fabry oft erst sehr spät diagnostiziert. Die Zeit zwischen Auftreten der ersten Symptome und der korrekten Diagnose ist lang und kann bei Männern ca. 10 Jahre und bei Frauen ca. 20 Jahre betragen.
- Das Risiko einer falschen Diagnose ist bei dieser Erkrankung sehr hoch. [1; 2]

Die in den Tabellen dargestellten Studien basieren auf Daten, die überwiegend retrospektiv (Ausnahme Neugeborenen-*screening*) erhoben wurden. Die untersuchten Zeitperioden in den Publikationen betragen im Schnitt 15 Jahre. Die auf diese Weise gewonnenen Informationen für die Inzidenz- und Prävalenzberechnung sind mit zusätzlicher Unsicherheit behaftet, da

sich sowohl die diagnostischen Methoden als auch das Verständnis zu einzelnen genetischen Erkrankungen über die Zeit und mit dem medizinischen Fortschritt verändert haben können. Darüber hinaus kann die Verwendung von verschiedenen epidemiologischen Berechnungsmethoden den Vergleich von Studienergebnissen erschweren. Hinzu kommt eine Varianz durch die unterschiedliche Verwendung von Begriffen wie Prävalenz und Inzidenz und/oder der Geburtsprävalenz, die dem untereinander austauschbaren Gebrauch dieser Begriffe in einigen Datenquellen geschuldet ist. Aus den hier aufgeführten Gründen sind die identifizierten Inzidenz- und Prävalenzangaben für Morbus Fabry mit großer Vorsicht zu betrachten.

Inzidenzdaten konnten in der gefundenen Literatur mit Ausnahme des Neugeborenencreenings nicht ermittelt werden. Eine Ausnahme bildet eine Studie (Meikle *et al.* 1999 [43]), in der die Angaben für die Geburtsprävalenz unverändert auch als Inzidenzdaten übernommen wurden. Bei postnatal erhobenen Daten können Prävalenzdaten zugleich als Inzidenzdaten angesehen werden.

Prävalenz des Morbus Fabry

Bei der Interpretation der Ergebnisse fällt auf, dass die durch ein Neugeborenencreening ermittelte Prävalenz mit 14,2 bis 80 (nur für Jungen) pro 100 000 Neugeborene bedeutend höher lag als bei den Studien, in denen die Prävalenz anhand der Anzahl prä- und/oder postnataler Morbus Fabry-Diagnosen berechnet wurde (Spanne: 0,12 - 2,04 pro 100 000). Beim Screening, wie beispielweise dem Neugeborenencreening von Stoffwechselstörungen, wird auf Genotyp bzw. Enzymmangel getestet. Diese Daten spiegeln a priori Laborbefunde von dem Zeitpunkt der Probenahme symptomfreier Säuglinge wieder. Infolgedessen ist bei Populationen aus Neugeborenencreenings immer noch unbekannt, ob alle positiv identifizierten zukünftig tatsächlich von der Erkrankung betroffen sein werden bzw. behandlungsbedürftige Symptome entwickeln und wirklich eine Behandlung erhalten [59]. Dementsprechend scheinen die Angaben aus Neugeborenencreenings nicht die reale Behandlungssituation der Morbus Fabry-Erkrankung in Deutschland widerzuspiegeln und werden somit nicht für die Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz herangezogen. Da Migalastat zur Anwendung bei Erwachsenen von 18 bis 74 Jahren und Jugendlichen von 16 bis 17 Jahren geeignet ist, wird auf die Versorgungssituation von Kindern in diesem Dossier nicht weiter eingegangen.

Aus der Literatur ist zu vermuten, dass Männer häufiger von der Erkrankung betroffen sind als Frauen. In der Studie von Tsuboi *et al.* wurde eine geschlechtsspezifische Prävalenzberechnung vorgenommen, aus der sich eine Prävalenz (pro 100 000 Einwohner) von 0,32 für männliche Patienten und 0,18 für weibliche Patienten ergibt [40]. Die Studie von Poorthuis *et al.* gibt zudem eine Prävalenz von 0,42 pro 100 000 Lebendgeburten für männliche Patienten an [46], jedoch beruht diese Angabe auf nur 27 diagnostizierten männlichen Fabry-Patienten, was vermutlich zu einer Überschätzung der Prävalenz führt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der daher erheblich limitierten und unsicheren Datenlage zur geschlechtsspezifischen Prävalenz des Morbus Fabry wird auf eine

epidemiologische Trennung der Geschlechter verzichtet. Zwar scheint die Prävalenz zwischen den Geschlechtern unterschiedlich zu sein, jedoch spielt dieser Aspekt für die Therapie mit Migalastat eine unerhebliche Rolle und wird daher nachfolgend nicht weiter berücksichtigt.

Bei allen Folgeberechnungen (Zielpopulation und Kosten) wird mit gerundeten Zahlen gerechnet.

Zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen für Deutschland wird als Basisszenario mit dem Mittelwert der berichteten Spanne für diagnostizierte Fälle (Tabelle 3-4) gerechnet. Aus der im Rahmen dieses Dokuments durchgeführten systematischen Literaturrecherche und der zusätzlichen Hand- und Schneeballsuche ergibt sich eine geschätzte Prävalenz von 1,08 (Spanne: 0,12 bis 2,04) pro 100 000 Einwohner (Tabelle 3-4). Für die Schätzung der Zielpopulation wurde als untere Prävalenzgrenze die Zahl aus der Studie von Pinto *et al.* 2004 herangezogen [45]. Da diese Studie jedoch nur Angaben zur Geburtsprävalenz liefert, ist die tatsächliche Prävalenz auf Basis dieser Daten zu ermitteln. Laut Orphanet kann aus der Geburtsprävalenz die Prävalenz einer Erkrankung folgendermaßen geschätzt werden: $\text{Prävalenz} = \text{Geburtsprävalenz} \times (\text{Lebenserwartung des Patienten} / \text{Allgemeine Lebenserwartung der Bevölkerung})$ [44]. Aus der deutschen Leitlinie geht hervor, dass bei unbehandelter Morbus Fabry-Erkrankung die Lebenserwartung der Betroffenen um etwa 20 Jahre bei Männern und 10 Jahre bei Frauen reduziert ist [1]. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebenserwartung für Männer (77,7 Jahre) und Frauen (82,7 Jahre) in Deutschland [60] ergibt sich eine mittlere Lebenserwartung von 57,7 Jahren für Männer und 72,7 Jahren von Frauen. In Anbetracht dessen, dass der Anteil von Frauen in der Bevölkerung höher ist als der der Männer (0,49 zu 0,51), ergibt sich hieraus eine Prävalenz von 0,10 pro 100 000 Einwohner als untere Grenze. Folglich reduziert sich die geschätzte Prävalenz für Deutschland auf:

→ 1,07 (Spanne: 0,10 bis 2,04) pro 100 000 Einwohner.

Die Anwendung von Migalastat setzt das Vorliegen ganz bestimmter mutierter Formen der α -Galaktosidase A voraus, deren Genotypen als *amenable* klassifizierte Mutationen aufweisen. Die Berechnung dieser Patientenzahl mit einer zugrundeliegenden *amenable* Mutation wird bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation vorgenommen (s. Abschnitt 3.2.4).

Inzidenz des Morbus Fabry

Da keine aussagekräftigen Schätzungen für die Inzidenz des Morbus Fabry in Deutschland aus der identifizierten Literatur ermittelt werden konnten, wurde die Neuerkrankungsrate auf Basis der vorhandenen Prävalenzzahlen und der durchschnittlichen Erkrankungsdauer für Morbus Fabry-Patienten berechnet.

Die deutsche Leitlinie gibt an, dass das mittlere Manifestationsalter bei männlichen Patienten zwischen 3 und 10 Jahren und bei weiblichen Betroffenen zwischen 6 und 15 Jahren liegt [1]. Folglich liegt der geschätzte mittlere Erkrankungsbeginn bei Jungen bei 6,5 und bei Mädchen

bei 10,5 Jahren. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebenserwartung unter Morbus Fabry für Männer (57,7 Jahre) und Frauen (72,7 Jahre) in Deutschland [60] ergibt sich eine mittlere Erkrankungsdauer von 51,2 Jahren für Männer und 62,2 Jahren von Frauen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Erkrankungsdauer bei Morbus Fabry-Patienten

	Lebenserwartung (Stand: 13.03.2015) (Jahre)	Manifestations- alter (Jahre)	Einschränkung der Lebenserwartung durch die Erkrankung (Jahre)	Erkrankungsdauer (Jahre)
Männer	77,7	6,5	20	51,2 ^{a)}
Frauen	82,7	10,5	10	62,2 ^{a)}

^{a)} Berechnungsweg: Erkrankungsdauer = Lebenserwartung - Manifestationsalter - Einschränkung der Lebenserwartung durch die Erkrankung

Da sich beide Geschlechter in der Erkrankungsdauer unterscheiden, ist die Inzidenz getrennt zu berechnen. Basierend auf der Annahme einer Prävalenz von Morbus Fabry in Deutschland von 0,10 bis 2,04 pro 100 000 Personen und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von neudiagnostizierten Morbus Fabry-Patienten von ca. 51,2 Jahren für Männer und 62,2 Jahren für Frauen, wird die Inzidenz wie folgt berechnet: Inzidenz = Prävalenz / Erkrankungsdauer. (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Schätzung der Inzidenz des Morbus Fabry

	Inzidenz (pro 100 000 pro Jahr)	
	Untere Grenze	Obere Grenze
Männer	0,0020 ^{a)}	0,0398 ^{a)}
Frauen	0,0016 ^{a)}	0,0328 ^{a)}

^{a)} Berechnungsweg: Inzidenz = Prävalenz / Erkrankungsdauer

Für die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr kann bei Männern von 0,0020 – 0,0398 Fällen und bei Frauen von 0,0016 – 0,0328 Fällen pro 100 000 Einwohner ausgegangen werden. Daraus ergibt sich eine Inzidenzspanne von 0,0016 – 0,0398 Fällen pro 100 000 Einwohner. Für Deutschland mit 81 197 500 Einwohnern im Jahr 2014 [61] ergibt sich eine geschätzte Anzahl von ca. 17 (Spanne: 1 – 32) Morbus Fabry-Neuerkrankungen pro Jahr.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es liegen keine konkreten epidemiologischen Untersuchungen vor, die valide Aussagen zu erwarteten Änderungen hinsichtlich Prävalenz oder Inzidenz zulassen. Aufgrund der genetischen Ursachen des Morbus Fabry wird jedoch davon ausgegangen, dass keine

wesentlichen Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz bei der Erkrankung zu erwarten sind. Somit erfolgt die Annahme, dass sich die Prävalenz und Inzidenz in den kommenden 5 Jahren kaum verändert.

In der Tabelle 3-8 werden erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz aufgeführt. Grundlage für diese Berechnungen ist die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [62]. Die berechneten Zahlen für die Prävalenz bzw. Inzidenz ergeben sich aus den ermittelten Spannen (Prävalenz: 0,10 - 2,04 pro 100 000 Einwohner und Inzidenz: 0,0016 – 0,0398 pro 100 000 Einwohner).

Um die minimalen Unterschiede in den Zahlen darzustellen, werden sie in der nachfolgenden Tabelle auf zwei Dezimalstellen gerundet (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Bevölkerung in Deutschland^{a)}	81 345 000	81 579 000	81 757 000	81 879 000	81 945 000	81 953 000
Prävalenz^{b)} (pro 100 000)	0,10–2,04	0,10–2,04	0,10–2,04	0,10–2,04	0,10–2,04	0,10–2,04
Patienten mit Morbus Fabry in Deutschland	81,35- 1 659,44	81,58- 1 664,21	81,76- 1 667,84	81,88- 1 670,33	81,95- 1 671,68	81,95- 1 671,84
Inzidenz^{b)} (pro 100 000)	0,0016– 0,0398	0,0016– 0,0398	0,0016– 0,0398	0,0016– 0,0398	0,0016– 0,0398	0,0016– 0,0398
Neuerkrankte Patienten mit Morbus Fabry in Deutschland	1,30-32,38	1,31-32,47	1,31-32,54	1,31-32,59	1,31-32,61	1,31-32,62

^{a)} Bevölkerungsberechnung bei stärkerer Zuwanderung [62]

^{b)} errechneter Wert

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/)

Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Morbus Fabry-Patienten		
Migalastat (Galafold™)	869 (81 bis 1 656)	756 (71 bis 1 441)
Morbus Fabry-Patienten mit einer zugrundeliegenden Mutation des GLA-Gens, welche als behandelbar (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde (31% ± 10 %)		
	294 (23 bis 565)	256 (20 bis 491)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die untere Prävalenzgrenze für Patienten mit Morbus Fabry basiert auf den Angaben der Geburtsprävalenz aus der Studie von Pinto *et al.* 2004 [45] und wurde auf die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung umgerechnet. Für die Obergrenze wurde die Prävalenzangabe aus Brennan *et al.* 2014 [39] verwendet (Tabelle 3-4). Bezogen auf die deutsche Bevölkerung von 81 197 500 Einwohnern zum 31.12.2014 [61] errechnet sich für Deutschland eine geschätzte Gesamtzahl der Morbus Fabry-Patienten von 869 (Spanne: 81 bis 1 656). Im Jahr 2014 waren in Deutschland insgesamt ca. 70 646 162 Personen gesetzlich krankenversichert [63]. Somit liegt der Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei rund 87,01 %. Unter Berücksichtigung dieses GKV-Anteils gab es 2014 756 (Spanne: 71 bis 1 441) GKV-versicherte Morbus Fabry-Patienten in Deutschland.

Diese Patientenzahl korrespondiert mit den Angaben des IGES-Instituts aus dem Arzneimittelatlas, in dem, basierend auf internationaler Literatur, 150 – 1 750 betroffene GKV-Patienten ermittelt wurden. Ebenso wurde vom Institut anhand der verbrauchten Menge der Wirkstoffe die ungefähre Zahl behandelbarer Morbus Fabry-Patienten berechnet. Unter Annahme, dass jeder Betroffene eine DDD am Tag verordnet bekommt, wurden im Jahr 2013 insgesamt 363 Patienten behandelt. Nach Einschätzungen des IGES-Instituts kann durch eine unterschiedliche Dosierung der Enzyme je nach Körpergewicht und Symptomatik die aufgeführte Zahl der behandelbaren Patienten durchaus auch höher liegen. [59]

Amenable Mutationen

Die Zulassung von Migalastat ist auf Patienten mit einer zugrundeliegenden Mutation des *GLA*-Gens beschränkt, welche als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde. Der prozentuale Anteil der Patienten mit als *amenable* klassifizierter Mutation des *GLA*-Gens wird für Deutschland auf ca. 31 % geschätzt [64]. Eigene Berechnungen auf Basis der hier angegebenen Quelle ergeben einen Anteil von 34 %. Um diese Unsicherheit in der verwendeten Prozentzahl zu berücksichtigen, wird bei der Berechnung der Zielpopulation eine Spannbreite von ± 10 % verwendet. Entsprechend kann bei der unteren Grenze mit ca. 28 % und bei der oberen Grenze mit ca. 34 % gerechnet werden. Hieraus ergibt sich somit eine Spanne von 20 bis 491 GKV-versicherter Morbus Fabry-Patienten mit *amenable* Mutationen in Deutschland. Der aus dieser Spanne errechnete Mittelwert umfasst 256 GKV-versicherte Patienten. Die durchgeführten Berechnungsschritte sind in der Tabelle 3-10 zusammengefasst:

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation und GKV-Population

Population	Anteil	Anzahl	Berechnung
Anzahl Morbus Fabry-Patienten in der Zielpopulation	100 %	869 (81 bis 1 656)	$1,07^{\text{d)}/100\,000 \times 81\,197\,500^{\text{b)}} = 869$ Spanne: $0,10^{\text{d)}/100\,000 \times 81\,197\,500^{\text{b)}} = 81$ $2,04^{\text{c)}/100\,000 \times 81\,197\,500^{\text{b)}} = 1\,656$
Anzahl GKV-versicherte Morbus Fabry-Patienten in der Zielpopulation	87,01 %	756 (71 bis 1 441)	$1,07^{\text{d)}/100\,000 \times 70\,646\,162^{\text{a)}} = 756$ Spanne: $0,10^{\text{d)}/100\,000 \times 70\,646\,162^{\text{a)}} = 71$ $2,04^{\text{c)}/100\,000 \times 70\,646\,162^{\text{a)}} = 1\,441$
Davon GKV-versicherte Morbus Fabry-Patienten mit <i>amenable</i> Mutationen in der Zielpopulation	31 % (± 10 %)	256 (20 bis 491)	$256^{\text{d)}}$ Spanne: 27,9 % von 71 = 20 34,1 % von 1 443 = 491

^{a)} Anzahl GKV-Versicherte (2014)

^{b)} Bevölkerung Deutschland (2014)

^{c)} Prävalenz aus der Quelle Pinto *et al.* 2004 [45]. Tabelle 3-4

^{d)} errechneter Wert

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Migalastat (Galafold™)	Migalastat wird zur langfristigen Behandlung von erwachsenen (18 bis 74 Jahre) und jugendlichen (16 bis 17 Jahre) Patienten mit bestätigter Morbus Fabry-Diagnose und einer zugrundeliegenden Mutation des GLA-Gens, welche als <i>amenable</i> (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde, angewendet.	Geringer Zusatznutzen	256 (20 bis 491)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifizierung epidemiologisch relevanter Studien wurde am 15.09.2015 eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE durchgeführt. Update-Recherchen erfolgten am 16.12.2015 und 22.04.2016. Die für die Recherche verwendeten Suchstrategien sind in der nachfolgenden Tabelle abgebildet.

Tabelle 3-12: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.09.2015	
Zeitsegment	ab 01.01.2010 bis 15.09.2015	
Suchfilter	kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	fabry	7166
#2	fabry disease[MeSH Terms]	2669
#3	(Fabry's disease OR Anderson-Fabry disease)	3625
#4	(angiokeratoma corporis diffusum OR alpha-galactosidase A deficiency)	3498
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	7470
#6	"Epidemiology"[Mesh]	22194
#7	epidemiolog*[tiab]	304649
#8	prevalenc*[tiab]	433086
#9	incidenc*[tiab]	570096
#10	regist*[tiab]	237501
#11	cohort-stud*[tiab]	106400
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1444590
#13	#5 AND #12	496
#14	Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2015/09/15	214
	Update-Recherche Filters: Publication date from 2015/09/15 to 2015/12/16	7
	Update-Recherche Filters: Publication date from 2015/12/16 to 2016/04/22	13
	Treffer total	234

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank ergab ein Ergebnis von insgesamt 234 möglichen Publikationen. Die weitere Selektion der Treffer erfolgte anhand der in Tabelle 3-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Nach Entfernung von Duplikaten und Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte sich die Anzahl der Treffer auf 11. Die so

verbleibenden Ergebnisse wurden anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen (Abschnitt Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland Tabelle 3-3). Die am 16.12.2015 und 22.04.2016 durchgeführten Update-Recherchen ergaben keine neuen für dieses Dossier relevanten Treffer. Insgesamt wurden 2 Veröffentlichungen in die Analyse einbezogen. Die Abbildung 3-4 gibt in einem Flussdiagramm den Prozess der Filterung für die Ergebnisse der systematischen Recherche zur Inzidenz und Prävalenz wieder.

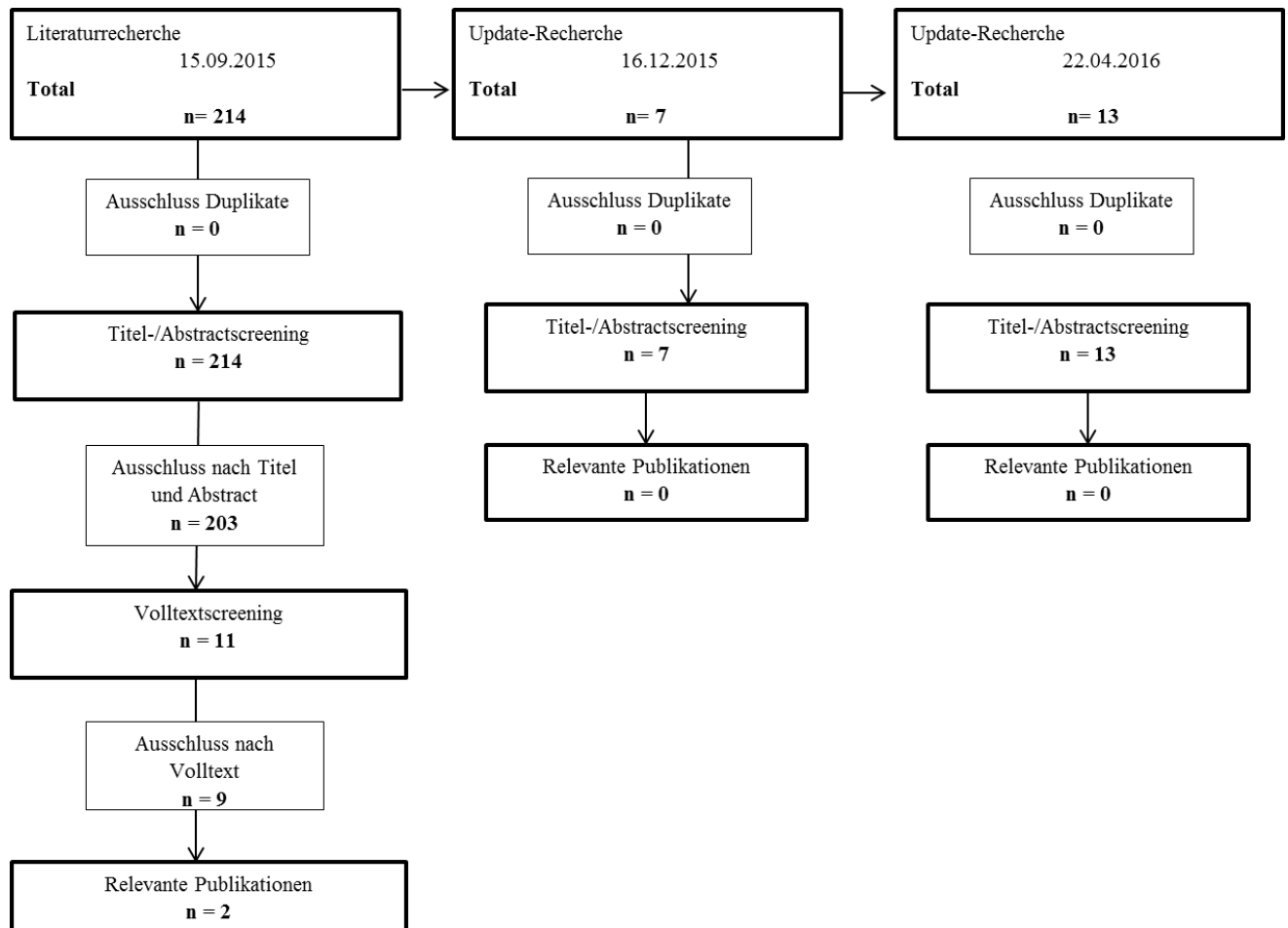


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie

Die im Rahmen der bibliographischen Datenbankrecherche identifizierten Studien wurden auf relevante Referenzen überprüft und die dabei identifizierten Publikationen ergänzend im Volltext gesichtet, sofern sie nicht bereits direkt durch die Suche gefunden wurden. Im Zug der Hand- und Schneeballrecherche wurden zusätzlich 11 Artikel als Volltext gesichtet und 5 davon als relevant erachtet (Tabelle 3-3).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2013. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/134*.
2. Hoffmann, Björn & Mayatepek, Ertan 2009. Morbus Fabry—oft gesehen, selten erkannt. *Deutsches Ärzteblatt*, 106, 440-447.
3. Germain, D. P. 2010. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 30.
4. Mehta, A., Clarke, J. T., Giugliani, R., Elliott, P., Linhart, A., Beck, M. & Sunder-Plassmann, G. 2009. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*, 46, 548-52.
5. Bischoff, A. 2015. Morbus Fabry - Häufig als Multiple Sklerose fehlinterpretiert. *Deutsches Ärzteblatt*, 112.
6. El-Abassi, R., Singhal, D. & England, J. D. 2014. Fabry's disease. *J Neurol Sci*, 344, 5-19.
7. Amicus Therapeutics UK Ltd 2016. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Galafold.
8. Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V. 2004. Morbus Fabry Informationen für Patienten und Angehörige.
9. Kirkegaard, Thomas 2013. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1, 385-404.
10. Mahmud, Huma Mamun 2014. Fabry's disease—a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64, 189-194.
11. Mehta, A, Ricci, R, Widmer, U, Dehout, F, Garcia de Lorenzo, A, Kampmann, C, Linhart, A, Sunder-Plassmann, G, Ries, M & Beck, M 2004. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation*, 34, 236-242.
12. Nguyen, Thanh T, Gin, Trevor, Nicholls, Kathy, Low, Michael, Galanos, Jason & Crawford, Andrew 2005. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clinical & experimental ophthalmology*, 33, 164-168.
13. Sodi, Andrea, Ioannidis, Alexander S, Mehta, Atul, Davey, Clare, Beck, Michael & Pitz, Suzanne 2007. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *British journal of ophthalmology*, 91, 210-214.
14. Hegemann, S, Hajioff, D, Conti, G, Beck, M, Sunder-Plassmann, G, Widmer, U, Mehta, A & Keilmann, A 2006. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation*, 36, 654-662.

15. Palla, A, Hegemann, S, Widmer, U & Straumann, D 2007. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *Journal of neurology*, 254, 1433-1442.
16. Kampmann, Christoph, Wiethoff, Christiane M, Whybra, Catharina, Baehner, Frank A, Mengel, Eugen & Beck, Michael 2008. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta paediatrica*, 97, 463-469.
17. Linhart, Aleš, Kampmann, Christoph, Zamorano, José L, Sunder-Plassmann, Gere, Beck, Michael, Mehta, Atul & Elliott, Perry M 2007. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *European heart journal*, 28, 1228-1235.
18. Nagueh, Sherif F 2014. Anderson-Fabry Disease and Other Lysosomal Storage Disorders. *Circulation*, 130, 1081-1090.
19. Patel, Manesh R, Cecchi, Franco, Cizmarik, Marta, Kantola, Ilkka, Linhart, Ales, Nicholls, Kathy, Strotmann, Jörg, Tallaj, Jose, Tran, Thi Chien & West, Michael L 2011. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 57, 1093-1099.
20. Ortiz, Alberto, Oliveira, João P, Wanner, Christoph, Brenner, Barry M, Waldek, Stephen & Warnock, David G 2008. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 4, 327-336.
21. Pisani, A, Visciano, B, Imbriaco, M, Di Nuzzi, A, Mancini, A, Marchetiello, C & Riccio, E 2014. The kidney in Fabry's disease. *Clinical genetics*, 86, 301-309.
22. Schiffmann, Raphael, Warnock, David G, Banikazemi, Maryam, Bultas, Jan, Linthorst, Gabor E, Packman, Seymour, Sorensen, Sven Asger, Wilcox, William R & Desnick, Robert J 2009. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology dialysis transplantation*, 24, 2102-2111.
23. Wanner, Christoph, Oliveira, João P, Ortiz, Alberto, Mauer, Michael, Germain, Dominique P, Linthorst, Gabor E, Serra, Andreas L, Maródi, László, Mignani, Renzo & Cianciaruso, Bruno 2010. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5, 2220-2228.
24. Buechner, Susanne, Moretti, Marco, Burlina, Alessandro P, Cei, Giovanni, Manara, Renzo, Ricci, Roberta, Mignani, Renzo, Parini, Rossella, Di Vito, Raffaele & Giordano, Gian Paolo 2008. Central nervous system involvement in Anderson–Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 1249-1254.
25. Shi, Qiyun, Chen, Junji, Pongmoragot, Jitphapa, Lanthier, Sylvain & Saposnik, Gustavo 2014. Prevalence of Fabry disease in stroke patients—a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23, 985-992.
26. Mehta, A & Ginsberg, L 2005. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatrica*, 94, 24-27.
27. Cole, AL, Lee, PJ, Hughes, DA, Deegan, PB, Waldek, S & Lachmann, RH 2007. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *Journal of inherited metabolic disease*, 30, 943-951.
28. Miners, AH, Holmes, A, Sherr, L, Jenkinson, C & MacDermot, KD 2002. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Quality of Life Research*, 11, 127-133.

29. Sivley, Melanie D 2013. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optometry & Vision Science*, 90, e63-e78.
30. Germain, Dominique P, Benistan, Karelle, Boutouyrie, Pierre & Mutschler, Céline 2005. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clinical genetics*, 68, 93.
31. Hoffmann, B. 2009. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis*, 4, 21.
32. Genzyme Europe B.V. 2014. Fachinformation Fabrazyme® 35 mg - Stand: Juni 2014.
33. Shire Human Genetic Therapies AB Fachinformation Replagal® 1 mg/ml - Stand: Juli 2014.
34. Rombach, Saskia M, Smid, Bouwien E, Linthorst, Gabor E, Dijkgraaf, Marcel GW & Hollak, Carla EM 2014. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of inherited metabolic disease*, 37, 341-352.
35. Zylka-Menhorn, Vera & Korzilius, Heike 2014. Biosimilars: Das Wettrennen ist in vollem Gange. *Dtsch Arztebl International*, 111, 452-5.
36. Borgwardt, L, Feldt-Rasmussen, U, Rasmussen, AK, Ballegaard, M & Meldgaard Lund, A 2013. Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy. *Clinical genetics*, 83, 432-438.
37. Germain, D., Hughes, D., Nicholls, K., Bichet, D., Giugliani, R., Wilcox, W., Feliciani, C., Shankar, S., Ezgu, F., Amartino, H., Bratkovic, D., Feldt-Rasmussen, U., Nedd, K., Sharef El Din, U., Lourenco, C. Banikazemi, M., Charrow, J., Dasouki, M., Finegold, D., Giraldo, P., Goker-Alpan, O., Lango, N., Scott, R., Torra, R., Tuffaha, A., Jovanovic, A., Waldek, S., Packman, S., Benjamin, E., Castelli, J., Johnson, F., Kirk, J., Skuban, N., Yu, J., Viereck, C., Barth, J., Schiffmann, R., 2015. Efficacy and Safety of Migalastat, an Oral Pharmacological Chaperone for Fabry Disease - Submitted for publication to NEJM. *NEJM*.
38. Amicus Therapeutics Inc 2015. CTD 2-7-3 Summary of Clinical Efficacy.
39. Brennan, Paul & Parkes, Oliver 2014. Case-finding in Fabry disease: experience from the North of England. *Journal of inherited metabolic disease*, 37, 103-107.
40. Tsuboi, Kazuya, Suzuki, Sadao & Nagai, Masaki 2012. Descriptive Epidemiology of Fabry Disease Among Beneficiaries of the Specified Disease Treatment Research Program in Japan. *Journal of Epidemiology*, 22, 370.
41. Manger, B 2010. Lysosomale Speicherkrankheiten. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 69, 527-538.
42. European Medicines Agency 2014. Relevant sources for orphan disease prevalence data.
43. Meikle, Peter J, Hopwood, John J, Clague, Alan E & Carey, William F 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*, 281, 249-254.
44. Orphanet July 2015. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic Data. *Orphanet Report Series* 1.
45. Pinto, Rui, Caseiro, Carla, Lemos, Manuela, Lopes, Lurdes, Fontes, Augusta, Ribeiro, Helena, Pinto, Eugénia, Silva, Elisabete, Rocha, Sónia & Marcao, Ana 2004. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics*, 12, 87-92.
46. Poorthuis, Ben JHM, Wevers, Ron A, Kleijer, Wim J, Groener, Johanna EM, de Jong, Jan GN, van Weely, Sonja, Niezen-Koning, Klary E & van Diggelen, Otto P 1999.

- The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics*, 105, 151-156.
47. Desnick, R., Ioannou, Y., Eng, C. 2001. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. New York; Montreal: McGraw-Hill.
 48. Kes, VB, Cesarik, M, Zavoreo, I, Soldo-Butković, S, Kes, P, Basić-Jukić, N, Racki, S, Jakić, M, Delić-Brkljacić, D & Jukić, Z 2013. Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. *Acta clinica Croatica*, 52, 395.
 49. Inoue, Takahito, Hattori, Kiyoko, Ihara, Kenji, Ishii, Atsushi, Nakamura, Kimitoshi & Hirose, Shinichi 2013. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *Journal of human genetics*, 58, 548-552.
 50. Villalobos, J, Politei, JM, Martins, AM, Cabrera, G, Amartino, H, Lemay, R, Ospina, S, Ordoñez, S Suarez & Varas, C 2013. Fabry Disease in Latin America: Data from the Fabry Registry. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/5. Springer.
 51. Kes, Vanja, Cesarik, Marijan, Zavoreo, Iris, Madžar, Zrinko & Demarin, Vida 2012. Anderson-Fabry disease: developments in diagnosis and treatment. *Acta clinica Croatica*, 51, 411-417.
 52. Mechtler, Thomas P, Stary, Susanne, Metz, Thomas F, De Jesús, Víctor R, Greber-Platzer, Susanne, Pollak, Arnold, Herkner, Kurt R, Streubel, Berthold & Kasper, David C 2012. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet*, 379, 335-341.
 53. Hogarth, V, Dhoat, S, Mehta, AB & Orteu, CH 2011. Late-onset Fabry disease associated with angiokeratoma of Fordyce and multiple cherry angiomas. *Clinical and experimental dermatology*, 36, 506-508.
 54. Hwu, Wuh-Liang, Chien, Yin-Hsiu, Lee, Ni-Chung, Chiang, Shu-Chuan, Dobrovolny, Robert, Huang, Ai-Chu, Yeh, Hey-Yin, Chao, May-Chin, Lin, Shio-Jean & Kitagawa, Teruo 2009. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset mutation c. 936+ 919G> A (IVS4+ 919G> A). *Human mutation*, 30, 1397.
 55. Spada, Marco, Pagliardini, Severo, Yasuda, Makiko, Tukel, Turgut, Thiagarajan, Geetha, Sakuraba, Hitoshi, Ponzzone, Alberto & Desnick, Robert J 2006. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *The American Journal of Human Genetics*, 79, 31-40.
 56. Özkara, Hatice Asuman & Topçu, Meral 2004. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain and Development*, 26, 363-366.
 57. MacDermot, KD, Holmes, A & Miners, AH 2001. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of medical genetics*, 38, 750-760.
 58. MacDermot, KD, Holmes, A & Miners, AH 2001. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of medical genetics*, 38, 769-775.
 59. Häussler, Bertram, Höer, Ariane & Hempel, Elke 2015. *Arzneimittel-Atlas 2014: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV*, Springer-Verlag.
 60. Bundesministerium für Gesundheit 2015. Zahlen und Fakten zur Pflegeversicherung.
 61. Statistisches Bundesamt. 2015. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011* [Online]. Destatis. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bev>

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Bei Migalastat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA entfällt entsprechend. In der vorliegenden Kostendarstellung werden neben den Kosten, die der GKV durch Migalastat entstehen, die Kosten der für die Versorgung relevanten Therapiealternativen zur Behandlung von Morbus Fabry dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat (Galafold™)	Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	kontinuierlich 1 Kapsel (123 mg) alle 2 Tage	182,5 (= 365/2)	365
Therapiealternativen				
Agalsidase Beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.	alle 14 Tage (1,0 mg pro kg Körpergewicht)	26 Zyklen (=365/14)	1
Agalsidase Alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.	alle 14 Tage (0,2 mg pro kg Körpergewicht)	26 Zyklen (=365/14)	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 Verfo G-BA.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen [1]. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Migalastat (Galafold™) sieht eine Kapsel (123 mg) alle zwei Tage vor. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt, damit ergeben sich auf Grund der Dosierungsempfehlung 182,5 Behandlungstage pro Jahr.

Zur Beschreibung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr der Therapiealternativen wurden wirkstoffbezogen die entsprechenden Fachinformationen herangezogen [2; 3].

Die empfohlene Dosis für Agalsidase Beta liegt bei 1,0 mg/kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion. Es ergeben sich folglich 26 Behandlungszyklen im Jahr (365 Tage im Jahr / alle 14 Tage = 26,07 ≈ 26).

Agalsidase Alfa wird jede zweite Woche in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht durch eine intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 40 Minuten verabreicht. Der Wirkstoff wird analog zur Agalsidase Beta 26-mal im Jahr infundiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Migalastat (Galafold™)	Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	kontinuierlich 1 Kapsel (123 mg) alle 2 Tage	182,5 (= 365/2)
Therapiealternativen			
Agalsidase Beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.	alle 14 Tage (1,0 mg pro kg Körpergewicht)	26
Agalsidase Alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.	alle 14 Tage (0,2 mg pro kg Körpergewicht)	26
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat (Galafold™)	Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	182,5 (= 365/2)	1 Kapsel (123 mg) alle 2 Tage	$123 \text{ mg} \times 182,5$ Behandlungstage/Jahr = 22 447,5 mg/Jahr
Therapiealternativen				
Agalsidase Beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.	26	3 Durchstechflaschen* (1 Durchstechflasche enthält 35mg)	3 Durchstechflaschen x 26 Zyklen x 35 mg = 2 730 mg/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Agalsidase Alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.	26	5 Durchstechflaschen* (1 Durchstechflasche enthält 3,5mg)	5 Durchstechflaschen x 26 Zyklen x 3,5 mg = 455 mg/Jahr
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.				

*Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe der Enzymersatztherapien wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg („Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“) herangezogen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Migalastat lag zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung keine Angabe zur DDD vor. Daher wird auf die in der Fachinformation angegebenen Dosierungsempfehlungen zurückgegriffen. Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme von 123 mg alle zwei Tage beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 24 447,5 mg.

Die Therapiealternativen Agalsidase Beta und Agalsidase Alfa werden mittels einer Infusion verabreicht. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffes bzw. die Anzahl der Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt [4]. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die Körpermaße für Frauen und Männer nicht differenziert herangezogen wurden: 75,6 kg durchschnittliches Körpergewicht eines unisex-Standardpatienten. Daraus ergibt sich für Agalsidase Beta bei einer Dosierung je Anwendung von 1,0 mg pro kg Körpergewicht eine Dosis von 75,6 mg pro Gabe. Eine Durchstechflasche enthält 35 mg. Pro Gabe werden somit 3 Durchstechflaschen benötigt. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Agalsidase Beta an 26 Tagen (alle 14 Tage) appliziert. Folglich werden 78 Durchstechflaschen (26 x 3) Agalsidase Beta pro Jahr pro Patient verbraucht.

Die Berechnung der Dosierung von Agalsidase Alfa erfolgt analog zu Agalsidase Beta und ergibt eine Dosis von 15,12 mg pro kg Körpergewicht pro Patient pro Anwendung. Eine Durchstechflasche enthält 3,5 mg. Pro Gabe werden somit 5 Durchstechflaschen benötigt. In einem Behandlungsjahr entspricht dies 130 Durchstechflaschen (26 Behandlungszyklen à 5 Flaschen).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Migalastat (Galafold TM) (123 mg, 14 Stück)	22 185,09 €	20 919,60 € (1,77 € ^{a)} ; 1 263,72 € ^{b)})
Therapiealternativen		
Agalsidase Beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	49 056,51 €	46 253,69 € (1,77 € ^{a)} ; 2 801,05 € ^{b)})
Agalsidase Alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	24 639,94 €	23 234,25 € (1,77 € ^{a)} ; 1 403,92 € ^{b)})
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.		

^{a)} Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag), ^{b)} Rabatt nach § 130a SGB V, Stand Lauer-Taxe: 15.04.2016

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenabgabepreis (AAP) von Migalastat stammt aus den Angaben des Herstellers, da Migalastat zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung nicht in der Lauer-Taxe gelistet war. Die APP von Agalsidase Beta und Agalsidase Alfa wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die GKV-relevanten Kosten entsprechen dem AAP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (§ 130 SGB V, Absatz 1) und den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V, Absatz 1a).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat (Galafold™)	Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Therapiealternativen				
Agalsidase Beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Agalsidase Alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 Verfo G-BA.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Migalastat wird bei Patienten eingesetzt, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation des *GLA*-Gens aufweisen (international als *amenable* Mutationen bezeichnet). Da laut Leitlinie die Mutationsanalyse bei Frauen zu einer Basisuntersuchung und bei Männern zur Bestätigung einer Morbus Fabry-Diagnose gehört, werden dadurch keine zusätzlichen GKV-Leistungen erwartet. [5]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat (Galafold™)	Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Therapiealternativen				
Agalsidase Beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Agalsidase Alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Migalastat (Galafold TM)	Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	272 702,45 €	5 454 049,00 € bis 133 896 902,95 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Therapiealternativen			
Agalsidase Beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt.	360 778,86 €	7 215 577,20 € bis 177 142 420,26 €
Agalsidase Alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt.	302 045,90 €	6 040 918,00 € bis 148 304 536,90 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA.			

Migalastat (GalafoldTM 123 mg) wird in einer Packungsgröße von 14 Kapseln vertrieben. Bei einer Gabe von 123 mg alle zwei Tage werden somit pro Jahr 182,5 (=365/2) Kapseln verbraucht. Pro Kapsel werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 20 919,60 € / 14 = 1 494,26 € in Rechnung gestellt, so dass sich Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Migalastat in Höhe von 1 494,26 € × 182,5 = 272 702,45 € ergeben.

Bei einer Zielpopulation von 20 – 491 Patienten (vgl. Tabelle 3-9) belaufen sich die Kosten für die GKV insgesamt auf 5 454 049,00 € bis 133 896 902,95 €

Agalsidase Beta und Agalsidase Alfa werden in einer Packungsgröße von 10 Durchstechflaschen angeboten. Pro Durchstechflaschen werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 46 253,69 € / 10 = 4 625,37 € für Agalsidase Beta und 23 234,25 / 10 = 2 323,43 € für Agalsidase Alfa in Rechnung gestellt. Wie oben beschrieben werden 78 Durchstechflaschen Agalsidase Beta und 130 Durchstechflaschen Agalsidase Alfa pro Jahr pro Patient verbraucht. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Agalsidase Beta in Höhe von 4 625,37 € × 78 = 360 778,86 € und für die Therapie mit Agalsidase Alfa in Höhe von 2 323,43 × 130 = 302 045,90 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

In Deutschland werden Patienten mit bestätigter Diagnose eines Morbus Fabry regelmäßig in der ambulanten Versorgung mit einer Enzymersatztherapie (Agalsidase Alfa und Agalsidase Beta) behandelt. Der Barmer GEK Arzneimittelreport aus den Jahren 2012 und 2013 zeigt, dass Agalsidase Alfa einen höheren Marktanteil hält und der absolute Verbrauch dieses Wirkstoffs mit den Jahren steigt (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Verordnete DDD der Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Fabry

Arzneimittel	Verordnete DDD	
	Barmer GEK 2012 [6]	Barmer GEK 2013 [7]
Agalsidase Alfa	15 449,42	17 843,49
Agalsidase Beta	k. A.	1 204,00

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen die im Präparat enthaltenen aktiven Substanzen oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Migalastat kontraindiziert. Zu den in Abschnitt 6.1 der Fachinformationen genannten sonstigen Bestandteilen gehören:

Kapselkern:

- Vorgelierte Stärke
- Magnesiumstearat

Kapselüberzug:

- Gelatine
- Titandioxid

- Indigotin / FD&C Blue 2

Beschriftung:

- dehydrierter Schellack
- Isopropylalkohol
- Butylalkohol
- Propylalkohol
- Glykol
- Salmiakgeist
- Eisenoxid-Schwarz
- Kalium-Hydroxid
- destilliertes Wasser

Belastbare Aussagen, wie viele Patienten von den Kontraindikationen betroffen sind, lassen sich nicht angeben. Daher sind keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Migalastat abschätzbar.

Therapieabbrüche

Wie die klinischen Phase III-Studien zeigten, führte eine Therapie mit Migalastat (123 mg alle 2 Tage) zu einer sehr geringen Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse von 0,8 % (1/63 Patienten in 24 Monaten der Studie 011 und 0/57 in 18 Monaten der Studie 012) [8]. Die Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschied sich daher zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Es kann nicht mit einer bedeutsamen Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen gerechnet werden.

Ambulant versus stationär

Die Behandlung von Morbus Fabry-Patienten mittels ERT erfolgt i. d. R. ambulant über 2 wöchentliche Infusionen, die je nach Dosierung und Verträglichkeit zwischen 90 min und 4 Stunden dauern. [9] Da die Einnahme von Migalastat zu Hause erfolgt, ist eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgung nicht notwendig.

Patientenpräferenzen

Den Patienten mit Morbus Fabry steht bisher faktisch nur die Enzymersatztherapie als Therapie zur Verfügung, die in Form einer Infusion verabreicht wird. Diese Darreichungsform kann jedoch, wie die Untersuchungen zeigen, einige Nachteile mit sich bringen.

Eine internationale Befragung, die durch Patientenorganisationen in England, Amerika und Kanada durchgeführt wurde, zeigt, dass ERT in Form einer Infusion sowohl für die Patienten als auch ihre Familien eine erhebliche Belastung darstellt (Tabelle 3-22). Laut Befragung sind die infusionsbedingten Reaktionen für die Patienten in allen Ländern erheblich. Sie umfassen

Schmerzen, Magen-Darm-Symptome, Fieber und Müdigkeit. Bei manchen Patienten dauern die Reaktionen einige Tage nach der Infusion an. Die Ergebnisse der Umfrage zeigen auch, dass einige Patienten aufgrund infusionsbedingter Reaktionen bzw. Müdigkeit nicht in der Lage sind, am Tag der Infusion zu arbeiten. Etwa 45 % der Patienten erhielten keine ERT. Als Gründe dafür gaben 36 % der Befragten an, es fehle eine Verschreibung durch den behandelnden Arzt, 8 % gaben unerwünschte infusionsbedingte Effekte und weitere 8 % gaben „Angst vor Nadeln“ an. [10]

Tabelle 3-22: Erfahrungen der Morbus Fabry-Patienten mit der ERT [10]

	UK	US	Canada
N ≥ 18 Jahre alt	80 (52 Frauen; 28 Männer)	250 (157 Frauen; 93 Männer)	45 (42 Frauen; 3 Männer)
% keine ERT	29	16	42
% keine ERT bei unmittelbaren Familienangehörigen	41	41	54
% keine ERT bei entfernten Verwandten	43	46	59
% Patienten empfangen ERT in Form einer Infusion zu Hause	95	32	95
% Orale Prämedikation in Kombination mit ERT in Form einer Infusion	20	70	33
% Patienten melden infusionsbedingte Reaktionen	35	37	37
% Patienten melden andauernde infusionsbedingte Reaktionen	11	16	9
% Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen, die nicht in der Lage waren, am Tag der Infusion wieder zur Arbeit zurückzukehren	45	54	40
% Patienten, die nach ERT nicht in der Lage waren, am Tag der Infusion wieder zur Arbeit zurückzukehren	39	37	24
% mit Unterbrechungen oder ≥ 2 ERT Infusion	20	54	13

Quelle: [10]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Migalastat nach Markteinführung eine präferierte Therapiealternative für Morbus Fabry-Patienten darstellt (Abschnitt 3.2.3). Die orale Applikationsform im Vergleich zu einer Infusion oder Injektion bringt für den Patienten eine Zeitersparnis mit sich, indem Anfahren zur Praxis sowie Infusions- und Wartezeiten entfallen. Da Patienten mit einer Infusionstherapie häufiger unzufrieden sind, kann vermutet werden, dass neu diagnostizierte Patienten bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit vorzugsweise die orale Migalastat-Therapie wählen, sofern sie eine „amenable“ Mutation aufweisen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben der Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 stützen sich auf die folgenden Quellen:

- Zusammenfassung der Merkmale des zu bewertenden Arzneimittels [11],
- Barmer GEK Arzneimittelreport aus den Jahren 2012 und 2013 [6; 7],
- Accelerated Assessment Justification_20150401 FINAL [10]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amicus Therapeutics 2016. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: Mai 2016.
2. Genzyme Europe B.V. 2014. Fachinformation Fabrazyme® 35 mg - Stand: Juni 2014.
3. Shire Human Genetic Therapies AB Fachinformation Replagal®1 mg/ml - Stand: Juli 2014.
4. Statistisches Bundesamt 2009. Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2013. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/134*.
6. Barmer, GEK 2012. Arzneimittelreport 2012. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse*, 14.
7. Glaeske, Gerd & Schick Tanz, Christel 2013. BARMER GEK Arzneimittelreport.
8. Amicus Therapeutics Inc 2015. CTD 2-7-4 Summary of Clinical Safety.
9. Universitätsklinik Münster. 2015. *Therapie von Morbus Fabry* [Online]. Verfügbar unter: <http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=3898> [Zugriff am 11.11.2015].
10. Amicus Therapeutics 2015. Request for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004.
11. Amicus Therapeutics UK Ltd 2016. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Galafold.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Galafold™ sollte von Fachärzten initiiert und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Morbus Fabry haben. Galafold™ ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie (EET) vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 16 Jahren und älter besteht aus einmal 123 mg Migalastat (1 Kapsel) an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit.

Vergessene Dosis

Galafold™ sollte nicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die Galafold-Einnahme am nächsten Dosierungstag zur üblichen Tageszeit fortsetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galafold™ bei Kindern im Alter von 0 bis 15 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Es sind keine auf dem Alter basierenden Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Galafold wird bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine geschätzte GFR (glomeruläre Filtrationsrate) von weniger als 30 ml/min/1,73 m² aufweisen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Galafold™ erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Da sich die Galafold™-Aufnahme durch die Einnahme mit Nahrungsmitteln um ca. 40 % verringert, sollte es nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Galafold™ sollte jeden zweiten Tag zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, um einen optimalen Nutzen für den Patienten sicherzustellen.

Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken. Kapseln nicht zerteilen, zerkleinern oder zerkauen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, bei Patienten, die eine Behandlung mit Migalastat begonnen haben oder darauf umgestellt wurden, die Nierenfunktion, echokardiographische Parameter und biochemische Marker (alle 6 Monate) regelmäßig zu überprüfen. Im Falle einer deutlichen klinischen Verschlechterung sollten weitere klinische Bewertungen oder ein Beenden der Behandlung mit Galafold™ in Erwägung gezogen werden.

Galafold™ ist nicht zur Anwendung bei Patienten mit nicht auf die Behandlung ansprechenden Mutationen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Es wurde kein Rückgang der Proteinurie bei mit Galafold™ behandelten Patienten beobachtet.

Die Anwendung von Galafold™ wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (definiert als geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenzte Datenmaterial deutet darauf hin, dass die gemeinsame Verabreichung einer Einzeldosis Galafold™ und einer Infusion einer Standard-Enzymersatztherapie zu einer um das 1- bis 5-fache erhöhten Exposition gegenüber Agalsidase führt. Diese Studie zeigte

außerdem, dass sich Agalsidase nicht auf die Pharmakokinetik von Migalastat auswirkt. Galafold™ ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie vorgesehen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Migalastat kein Induktor von CYP1A2, 2B6 oder 3A4. Darüber hinaus ist Migalastat kein Inhibitor oder Substrat von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4/5. Migalastat ist weder ein Substrat für MDR1 oder BCRP, noch ein Inhibitor der humanen Effluxtransporter BCRP, MDR1 oder BSEP. Außerdem ist Migalastat kein Substrat für MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 oder OCT2 und auch kein Inhibitor der humanen Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 oder MATE2-K.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Galafold™ bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es gibt nur begrenztes Datenmaterial über die Anwendung von Galafold™ in der Schwangerschaft. Bei Kaninchen wurden nur bei mütterlich toxischen Dosierungen Entwicklungstoxizitäten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Galafold™ während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galafold™ in die menschliche Muttermilch übergeht. Migalastat konnte jedoch in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen werden. Das Risiko einer Migalastat-Exposition für ein gestilltes Kind kann also nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Galafold™ zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Galafold™ auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Unter allen beurteilten Dosierungen wurde bei männlichen Ratten eine vorübergehende, jedoch vollständig reversible Unfruchtbarkeit mit Migalastat assoziiert. Eine vollständige Reversibilität wurde 4 Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden präklinisch nach der Behandlung mit anderen Iminozuckern festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Galafold™ beeinflusste nicht die Fertilität weiblicher Ratten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Galafold™ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerzen, dieser trat bei ungefähr 10 % der Patienten, die Galafold™ erhielten, auf.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Häufigkeiten sind definiert als: Sehr häufig: ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Häufigkeit innerhalb einer Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen unter Galafold™ in klinischen Studien

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen		Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie Benommenheit Hypästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindelgefühl
Herzerkrankungen		Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall Übelkeit Bauchschmerzen Verstopfung Mundtrockenheit

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
		Stuhldrang Verdauungsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen Myalgie Schiefhals
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit
Untersuchungen		Erhöhte Kreatininkonzentration im Blut, Gewichtszunahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung wird eine allgemeine medizinische Versorgung empfohlen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die jeweils unter Galafold™-Dosierungen von bis zu 1250 mg und 2000 mg beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Benommenheit.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass das Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung erhältlich ist [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung). [1]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Risk-Management-Plan sind dem EPAR entnommen [2].

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine identifizierten Risiken
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Wirksamkeit bei der Anwendung für Patienten mit nicht-<i>amenable</i> Mutationen • Männliche Infertilität (reversibel)
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen • Anwendung bei Patienten über 74 Jahren • Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 mL/min/m²) • Langzeitbehandlung (> 1 Jahr)

Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzplan

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)
Kategorie 3: AT1001-012: Eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat und ERT bei Patienten mit Fabry-Erkrankung und Migalastat responsiven <i>GLA</i> -Mutationen, die zuvor mit ERT behandelt wurden.	Langzeit Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat	Keine spezifischen Sicherheitsbedenken; die Studie wird zusätzliche Langzeit Daten bezüglich Sicherheit liefern.	Laufend	Geplant Q2 2016
Kategorie 3: AT1001-041: Eine offene Phase 3-Extensionsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von 150 mg Migalastat HCL jeden zweiten Tag bei Patienten mit Fabry-Erkrankung, die die Studien AT1001-011, AT1001-012 or FAB-CL-205 beendet haben.	Langzeitbehandlung mit Migalastat	Keine spezifischen Sicherheitsbedenken; die Studie wird zusätzliche Langzeit Daten bezüglich Sicherheit liefern.	Laufend	Geplant Q2 2017
Kategorie 3: AT1001-042: Eine offene Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Migalastat Monotherapie bei Patienten mit Fabry-Erkrankung.	Langzeitbehandlung mit Migalastat	Keine spezifischen Sicherheitsbedenken; die Studie wird zusätzliche Langzeit Daten bezüglich Sicherheit liefern.	Laufend	Geplant Q4 2020

Studie/Art der Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum für die Einreichung von Zwischen- und Endberichten (geplant oder aktuell)
Kategorie 3: Patientenregister	Verfolgen der klinischen Einsatzes	Langzeit Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat	Geplant	Geplant Q2 2025

Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Wirksamkeit bei der Anwendung für Patienten mit nicht-amenable Mutationen	Angemessene Sprache in der Fachinformation Abschnitte 4.1 und 5.1	Keine
Männliche Infertilität (reversibel)	Angemessene Sprache in der Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3; Routine Pharmakovigilanz	Keine
Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen Use in pregnant or breast-feeding women	Angemessene Sprache in der Fachinformation Abschnitt 4.6	Keine
Anwendung bei Patienten über 74 Jahren	Angemessene Sprache in der Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	Angemessene Sprache in der Fachinformation Abschnitte 4.2 and 5.2	Keine
Langzeitbehandlung (> 1 Jahr)	Routine Pharmakovigilanz	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation, dem EPAR oder dem Risk Management Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1]. Die Angaben zum Risk-Management-Plan sind dem EPAR entnommen [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amicus Therapeutics UK Ltd 2016. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Galafold.
2. European Medicines, Agency 2016. Assessment Report Galafold.