

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Migalastat (Galafold®)

Amicus Therapeutics GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von Jugendlichen mit
Morbus Fabry ab 12 Jahren*

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

Stand:19.08.2021

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	8
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	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
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	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Mögliche Anzeichen von Morbus Fabry bei Kindern und Jugendlichen (12 – 16 Jahre).....	13
Tabelle 3-2: Mögliche diagnostische Verfahren für Morbus Fabry bei Kindern.....	20
Tabelle 3-3: Mögliche Differenzial- und / oder Fehldiagnosen bei Kindern und Jugendlichen.....	21
Tabelle 3-4: Eingeschlossene Quellen für Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry	28
Tabelle 3-5: Korrektur der Geburtsprävalenz	30
Tabelle 3-6: Inzidenz von Morbus Fabry	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-8: Berechnung der Zielpopulation	34
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-10: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry in Deutschland.....	36
Tabelle 3-11: Im Volltext gesichtete Quellen zur Epidemiologie des Morbus Fabry	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	58
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-20: Verordnete DDD der Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Fabry	61
Tabelle 3-21: Erfahrungen der Morbus Fabry-Patienten mit der ERT	62
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen unter Galafold.....	69
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	71

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vererbung des Morbus Fabry Gens	12
Abbildung 3-2: Abbau von GL-3 in den Lysosomen bei Gesunden (A) und bei Patienten mit Morbus Fabry (B)	13
Abbildung 3-3: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Fabry	19
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry.....	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADA	Anti Drug Antibody
AVP	Apothekenverkaufspreis
BVDH	Berufsverband Deutscher Humangenetiker
bzw.	beziehungsweise
DBS	Dried-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
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPP	Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
DSTF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
EU	Europäische Union
FOS	Fabry Outcome Survey
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GL-3	Globotriaosylceramid
GLA-Gen	α -Galaktosidase A-Gen
i. d. R.	in der Regel
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IRR	infusionsbedingte Reaktion
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
Max	Maximum
MELAS-Syndrom	Syndrom mit Mitochondrialer Enzephalomyopathie, Lactatazidose und schlaganfallähnliche Episoden
Min	Minimum
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl der Patienten in der Population
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannt
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF-Rezeptor	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor
VerfO	Verfahrensordnung
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 Arzneimittel hat am 22.05.2006 eine Orphan Designation für die genannte Indikation erhalten (EU/3/06/368) und dieser Status wurde im Zulassungsverfahren 2016 bestätigt [1].

Erweiternd zur Erstzulassung von Migalastat im Mai 2016 für Patienten mit Morbus Fabry und *amenable* Mutation ab einem Alter von 16 Jahren erteilte die Europäische Kommission am 23.07.2021 die Zulassung für folgende neue Indikation:

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

Die Indikationserweiterung für Migalastat umfasst somit jugendliche Patienten im Alter von 12 bis unter 16 Jahren. Aus diesem Grund wird im Folgenden unter Abschnitt 3.2.4 als Zielpopulation nur diese Altersgruppe dargestellt und für die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen hergeleitet.

Der Zusatznutzen gilt aufgrund des Orphan Drug Status 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2].

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat kein Beratungsgespräch stattgefunden.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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, die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie die Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) zum Erhalt des Orphan Drug Status 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 (EMA) 2016. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft getreten am 3. August 2021. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2568/VerfO_2021-04-01_iK-2021-08-03.pdf.

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 Glykosphingolipide (Galabiosylceramide) [1; 2]. Bereits im frühen Alter kommt es zu Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen und Schlaganfällen, die zu einer frühen chronischen Erkrankung führen [3]. Klassische Symptome von Morbus Fabry bei Kindern sind insbesondere neuropathischer Schmerz und gastrointestinale Beschwerden [4]. Weitere Symptome können kutaner

(Angiokeratome), nephrologischer (Proteinurie, Niereninsuffizienz), kardialer (Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen), vestibulärer und zerebrovaskulärer (transitorische ischämische Attacken (TIA), Schlaganfälle) Art sein [5; 6].

Morbus Fabry tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei Jungen früher Symptome zeigen und somit in jungen Jahren häufiger klinisch erkranken als Mädchen [7]. Das Erkrankungsalter liegt bei männlichen Patienten typischerweise zwischen 3 und 10 Jahren, bei weiblichen zwischen 6 und 15 Jahren [1]. Es zeigt sich jedoch eine breite Variabilität des Schweregrades und des Lebensalters [4], in dem die Symptome auftreten [7-10]. Klassisch betroffen sind Jungen und Männer, bei denen keine oder kaum residuale Aktivität der α -Galaktosidase A vorliegt. Im Vergleich weisen weibliche Patienten meistens einen leichteren Krankheitsverlauf auf, aber auch schwere Verlaufsformen bei Frauen sind beobachtet worden [5]. Bei Mädchen zeigt sich eine höhere Heterogenität der Symptome [11]. Durchschnittlich sinkt die Lebenserwartung der männlichen Patienten um 20 Jahre und der weiblichen Patientinnen um 10 Jahre im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung [5; 6].

Aufgrund der Variabilität der Erkrankung wird die Diagnose häufig verspätet gestellt [2]. Die Diagnosestellung verzögert sich typischerweise im Kindesalter vor allem bei fehlender Morbus Fabry-Diagnose in der Familiengeschichte Betroffener [12]. Die durchschnittliche Zeit zwischen Symptomaufreten und Diagnose beträgt bei beiden Geschlechtern rund 12 Jahre ($\pm 13 - 15$ Jahre) [13]. Laut Morbus Fabry-Register erhalten nur 18 % der Jungen und 12,6 % der Mädchen vor dem Auftreten von Symptomen eine Diagnose aufgrund von Familienscreening [7]. Es kann zudem zu Fehldiagnosen wie z. B. Multipler Sklerose kommen. Eine falsche Diagnose (wie in Tabelle 3-3 beschrieben), und die daraus resultierende inadäquate Behandlung, kann für die Patienten folgenschwer sein und einen langen Leidensweg einleiten [14].

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 1 000 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 [5; 15; 16].

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 [5; 17].

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

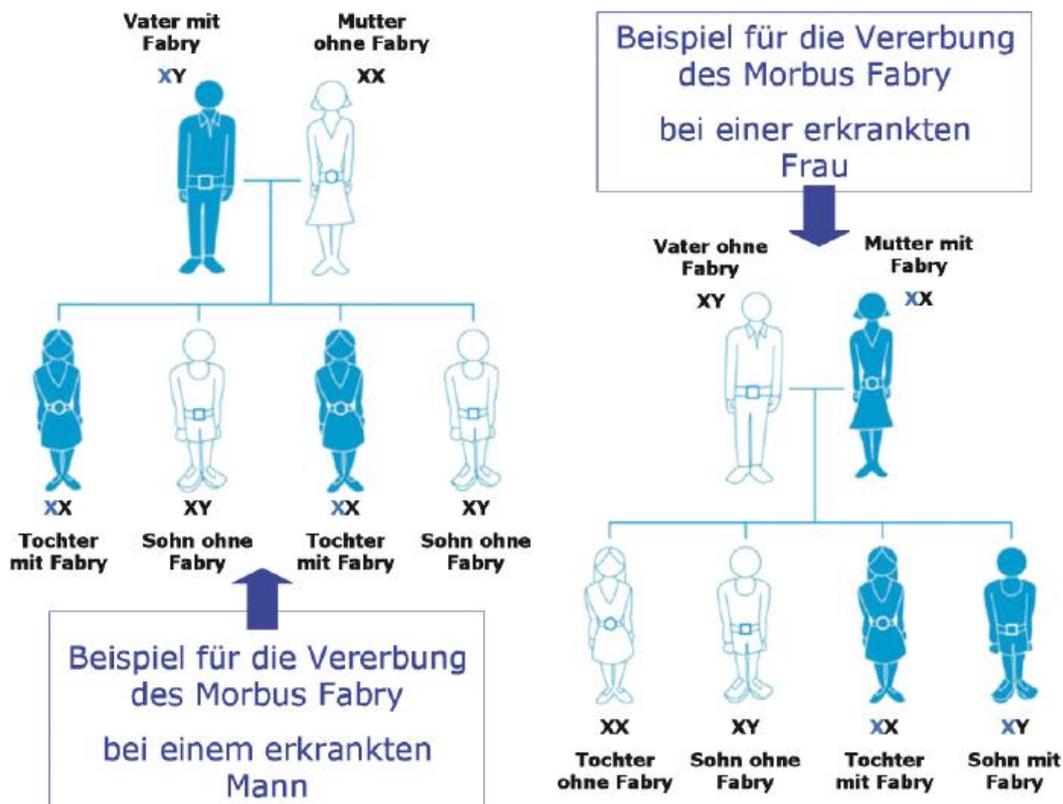


Abbildung 3-1: Vererbung des Morbus Fabry Gens

Quelle: [17]

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; 18].

Im Allgemeinen ist die Schwere der Erkrankung mit der verbliebenen α -Galaktosidase A-Aktivität verbunden. Die Lipidakkumulation tritt im vaskulären Endothel, in glatten Muskelzellen und in organspezifischen Zellen (z. B. Podozyten in der Niere) auf und führt bei unbehandelten Patienten im späteren Verlauf 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 im Endstadium der Erkrankung [16].

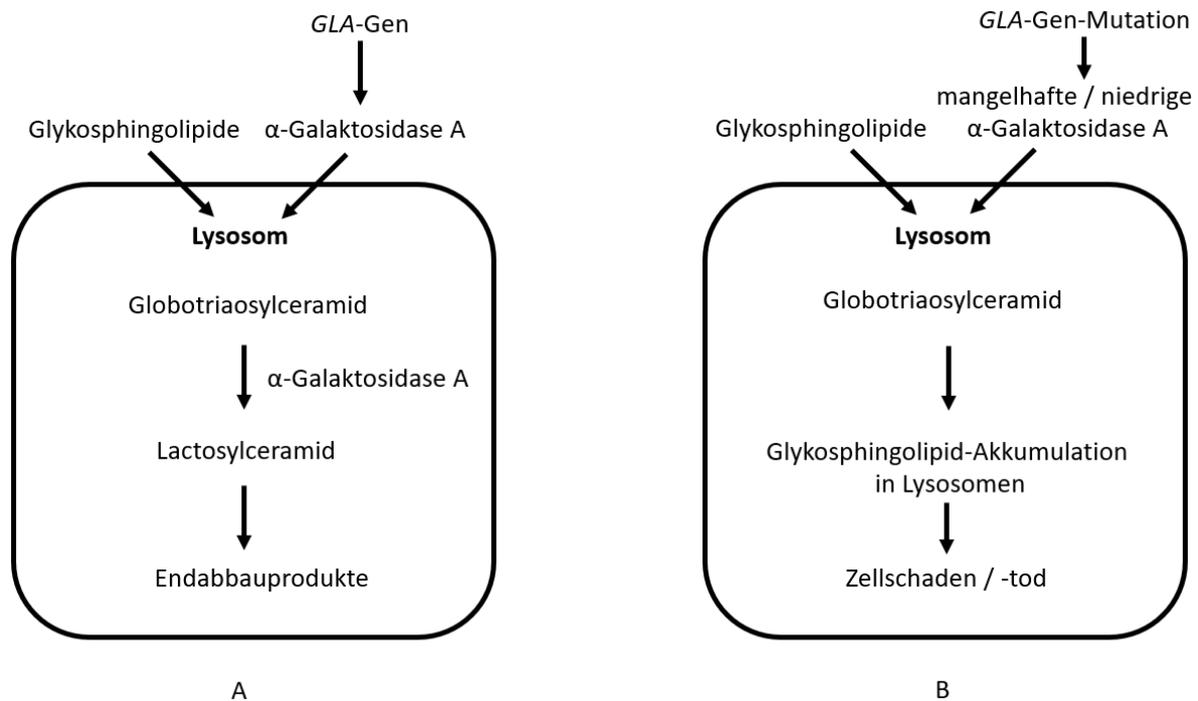


Abbildung 3-2: Abbau von GL-3 in den Lysosomen bei Gesunden (A) und bei Patienten mit Morbus Fabry (B)

Quelle: in Anlehnung an [16]

Klinische Aspekte

Verlauf der Erkrankung

Generell steigt die Zahl der beteiligten Organsysteme mit dem Alter der Patienten. Die Zahl der beteiligten Systeme ist bei Jungen [11] und Männern zumeist höher [19]. In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht von möglichen Merkmalen und Symptomen der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen dargestellt [1].

Tabelle 3-1: Mögliche Anzeichen von Morbus Fabry bei Kindern und Jugendlichen (12 bis unter 16 Jahre)

Betroffener Bereich	Mögliche Anzeichen
Neurologie	<ul style="list-style-type: none"> • Akroparästhesie • Unerklärlicher neuropathischer Schmerz • Anhaltende „Wachstumsschmerzen“ • Frühe atypische Multiple Sklerose (ohne oligoklonale Banden) • Wiederkehrende unerklärliche Kopfschmerzen

Betroffener Bereich	Mögliche Anzeichen
	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederkehrender Schwindel
Gastrointestinale Beschwerden	<ul style="list-style-type: none"> • Episodischer nicht entzündlicher / nicht infektiöser Durchfall • Unerklärliche wiederkehrende Bauchschmerzen und / oder Erbrechen • Unerklärliche Verstopfung
Augen	<ul style="list-style-type: none"> • Vortex-Keratopathie (Cornea verticillata) • Katarakt • Tortuositas vasorum der Retina oder Konjunktiva
Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Angiokeratome • Hypo- / Anhidrose • Hitzeunverträglichkeit
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> • Unerklärte Mikroalbuminurie / Proteinurie
Herz / Gefäßsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Linksventrikuläre Hypertrophie
Ohren	<ul style="list-style-type: none"> • Sensorineuraler Hörverlust • Tinnitus • Schwerhörigkeit
Sonstige Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederkehrendes unerklärliches Fieber • Depressionen • Verminderte Lebensqualität • Bewegungsapparat, z. B. körperliche Erschöpfung, Belastungsintoleranz

Quelle: in Anlehnung an [20]

Neurologie

Einer frühen peripheren Neuropathie folgen oft zerebrovaskuläre Komplikationen im Erwachsenenalter [5; 16]. Anzeichen und Symptome variieren und sind in ihrer Ausprägung mild bis schwer. Häufige Symptome sind z. B. Kopfschmerzen, Schwindel [11], transitorische ischämische Attacken (TIA), ischämische Schlaganfälle und vaskuläre Demenz [5; 16]. TIA und Schlaganfall sind die häufigsten und schwerwiegendsten zerebrovaskulären Komplikationen bei Morbus Fabry [1; 2] und können etwa ab einem Alter von 16 Jahren auftreten [21]. Morbus Fabry-Patienten haben ein 5,5 – 12,2-faches Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [22], wobei Kinder mit einbezogen werden [21]. Etwa 25 % der Patienten erleiden im Krankheitsverlauf ein zerebrovaskuläres Ereignis [23].

Bei jungen Patienten mit einem Schlaganfall sollte Morbus Fabry als Ursache 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 [24].

Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen können für die Erkennung der ZNS-Anomalien genutzt werden. Einige der neurologischen Merkmale von Morbus Fabry werden von zerebrovaskulären Läsionen, einem Ergebnis der multifokalen Beteiligung der kleinen Blutgefäße, verursacht [5]. Nieren und Herzerkrankungen treten häufig zusammen mit einer zerebrovaskulären Erkrankung auf und können im weiteren Krankheitsverlauf neurologische Behinderungen und Schlaganfall prädisponieren [5; 24; 25].

Schmerzen

Schmerzen treten bei 60 – 80 % der betroffenen Patienten auf und sind im Alter von 9 – 10 Jahren [4] eines der frühesten Symptome von Morbus Fabry [5]. Es werden zwei Arten von Schmerz beschrieben: Die episodisch auftretenden schmerzhaften Krisen, auch als Fabry-Krisen bekannt, sind durch qualvolle, brennende Schmerzen in den Extremitäten gekennzeichnet. Fieber, Bewegung, Müdigkeit, Stress oder schnelle Temperaturänderungen können die Schmerzkrisen auslösen. Im Kindesalter berichten 84,1 % der Patienten (Alter: Median 10,6 Jahre) von bilateralen und 31,8 % von unilateralen Gliederschmerzen [26]. Daneben können auch chronische Schmerzzustände auftreten. Sie sind durch brennende, stechende Schmerzen oder Gefühlsstörungen in den Händen oder Füßen (Akroparästhesien) bereits bei Kindern gekennzeichnet [11]. 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 [16].

Allgemein betrachtet können die im Zusammenhang mit Morbus Fabry auftretenden Schmerzen den Alltag von Patienten, vor allem in jungem Alter, stark einschränken, was sich negativ auf deren Lebensqualität auswirken kann [7].

Gastrointestinale Beschwerden

Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten leiden an gastrointestinalen Beschwerden [11]. Gastrointestinale Beschwerden können bereits im Kindesalter beginnen und unter Umständen erstes oder auch alleiniges Symptom der Erkrankung sein. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 14 Jahren. Die häufigsten Symptome bezogen auf den Gastrointestinaltrakt sind Bauchschmerzen (~33 %), Diarrhö (~20 %), Konstipation (~17 %), Übelkeit (~16 %) sowie Erbrechen (~7 %) [27].

Augen

Charakteristisch für die Krankheit sind die ophthalmologischen Manifestationen in Form von Hornhauttrübungen (Cornea verticillata). Diese stellen die häufigsten und frühesten Zeichen von Morbus Fabry im ophthalmologischen Bereich dar. Veränderungen der Cornea lassen sich mit der Spaltlampe erkennen und sind schon pränatal nachweisbar [1; 2; 5]. Sie treten bei 70 % der Mädchen und 73 % der Jungen (mittleres Alter 12,7 / 12,4 Jahre) mit Morbus Fabry auf [2; 11; 28].

Bis zu 75 % der Männer und etwa 20 % der Frauen mit Morbus Fabry weisen Schlängelungen der Gefäße (Tortuositas vasorum) in der Retina und Konjunktiva auf [28], die sich bereits im Kindesalter zeigen [29]. Diese Veränderungen werden mit fortschreitendem Lebensalter häufiger [29].

Anteriore und vor allem posteriore subkapsuläre Linsentrübungen, der sog. Fabry-Katarakt, werden zwar als ein erkrankungsspezifisches Zeichen im Kindesalter angesehen [30], können aber auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen (z. B. Refsum-Krankheit) auftreten [1; 16].

Haut

Angiokeratome sind ein charakteristisches, häufig bereits in der Kindheit und bei 30 % der unter 16-Jährigen, zu beobachtendes Merkmal der Erkrankung [2]. Sie treten bei 30 % der Mädchen und bei 53 % der Jungen (mittleres Alter 12,7 / 12,4 Jahre) auf [11]. 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 männlichen Patienten häufiger vor als bei weiblichen. Manchmal sind Angiokeratome und Vortex-Keratopathie, falls vorhanden, die einzigen körperlich sichtbaren Befunde [20]. Andere Manifestationen im Bereich der Haut können Teleangiektasien, Lymphödeme oder Störungen der Schweißsekretion sein. Am häufigsten (bei 93 % der Jungen und bei 25 % der Mädchen) kommt hier die Hypo- bzw. Anhidrose vor [1; 11; 31; 32].

Niere

Die Anzeichen einer Nierenerkrankung treten ab dem Jugendalter [11] und bei weiblichen Patienten meist später auf als bei männlichen. Bei den meisten Männern kommt es zu einem schnelleren Verlust der Nierenfunktion im Vergleich zu Frauen mit Morbus Fabry [33-35].

Eine Nierenerkrankung mit abnehmender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) ist bereits im Kindesalter beschrieben [36], ebenso wie die Proteinurie, ein wichtiges Anzeichen einer Fabry-Nephropathie [33]. Eine Proteinurie lässt sich bei 10 % aller Kinder mit Morbus Fabry unter 18 Jahren nachweisen [2].

Die Fabry-Nephropathie wird in drei klinische Phasen unterteilt. Wie die meisten Aspekte von Morbus Fabry verschlechtert sich die Nierenfunktion mit steigendem Alter [2; 5]. Die erste Phase tritt in der Kindheit oder Jugend auf. Sie ist durch glomeruläre Hyperfiltration gekennzeichnet. Die zweite Phase wird durch Proteinurie oder andere Nierenfunktionsstörungen charakterisiert. Die dritte Phase wird durch schwere Nierenfunktionsstörungen und Beteiligung der Gefäß-, Herz- und zerebralen Systeme definiert [37]. Unbehandelt endet die Nephropathie in terminaler Niereninsuffizienz zumeist in der fünften Lebensdekade [5; 33].

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 (LVH). Alle Patienten hatten eine linksventrikuläre Masse oberhalb des 75. Perzentils gesunder Kinder. In der Studie konnte außerdem eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität beobachtet werden, die als Zeichen einer Beteiligung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems angesehen wird [38].

Kardiale Symptome treten bei 40 bis 60 % der Patienten mit Morbus Fabry auf [5; 16].

Mögliche kardiale Befunde im Kindes- und Jugendalter können sein:

- EKG-Veränderung mit verkürztem PR-Intervall bei atrioventrikulären Leitungsstörungen [39]
- Mitralklappeninsuffizienz [11]
- Septumverdickung [11]
- Koronare Herzkrankheit [40]
- Myokardinfarkt [41]
- Beeinträchtigte Herzfrequenzvariabilität [5]
- Arrhythmien [5]

Bei beiden Geschlechtern steigt die Prävalenz der LVH mit zunehmendem Alter [38]. Die Manifestation von LVH ist mit einer deutlich erhöhten Frequenz von kardialen Symptomen, Arrhythmien und Herzklappenerkrankungen assoziiert [42].

Im Laufe der Zeit kann eine bestehende Herzerkrankung zu Herzversagen, Myokardinfarkt oder lebensbedrohlichen Arrhythmien führen [43].

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 [44; 45].

Tinnitus kommt bei zwei Drittel der an Morbus Fabry erkrankten weiblichen, aber nur bei 40 % der männlichen Patienten vor und kann sich schon im Kindesalter manifestieren [11]. Betrachtet man die Mädchen, so leiden 55 % und bei den Jungen 39 % der Patienten unter Tinnitus und Schwerhörigkeit [46]. Der Schweregrad korreliert mit dem Krankheitsverlauf [44].

Bei vielen Patienten kann neben dem Hörverlust und Tinnitus das Vestibularorgan geschädigt sein. Diese Manifestation ist besonders bei männlichen Patienten und im fortgeschrittenen Alter zu beobachten [45].

Sonstige Symptome

Folgende Beschwerden können mit vermehrter Häufigkeit bei Patienten mit Morbus Fabry auftreten:

- Depressionen
 - Jungen (67 %) zeigen im Schnitt häufiger Anzeichen einer Depression als Mädchen (25 %) [11]. Im Vergleich zu Patienten ohne Morbus Fabry ist die Prävalenz von Depressionen auch 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 [47].
- Atmung
 - Vereinzelt berichten (junge) vor allem männliche Patienten von Atemstörungen [4].
- Bewegungsapparat
 - Patienten berichten, dass sie oft unter körperlicher Erschöpfung leiden [48] und ihre Belastungsintoleranz sie in einen vorwiegend sitzenden Lebensstil zwingt [49].
- Verminderte Lebensqualität
 - Die Lebensqualität der Patienten mit Morbus Fabry ist im Vergleich zur Normalbevölkerung vermindert. Oft geht eine sehr späte Diagnose mit vermeidbaren Untersuchungen einher. Die Größenordnung ist vergleichbar mit der Minderung der Lebensqualität bei Patienten mit schwerer Hämophilie [50].
 - Speziell junge Morbus Fabry-Patienten (6 – 18 Jahre) berichten, im Vergleich zu Gesunden, von einer niedrigeren Lebensqualität bezogen auf ihre physische und psychische Gesundheit sowie den sozialen und schulischen Bereich [51]. Im Gegensatz zu Frauen zwischen 18 und 24 Jahren berichten Mädchen und junge Frauen häufiger von sehr starken und einschränkenden Schmerzen sowie von einer schlechten Gesundheit, in dem Glauben, dass sie sich weiter verschlechtert [7].
 - Kinder und Jugendliche mit Morbus Fabry verpassen bis zu 12 % ihrer Schultage aufgrund der Erkrankung oder ihrer Folgen und berichten von Schwierigkeiten bei leicht anstrengenden Alltagstätigkeiten (z. B. anziehen, essen, aus dem Bett aufstehen) an 12 %, bei moderat anstrengenden (z. B. Treppen steigen, zur Schule gehen) an 18 % und bei hochanstrengenden (z. B. rennen) an 29 % der Tage [52].

Diagnosestellung allgemein

Die Diagnosestellung bei Morbus Fabry gestaltet sich oftmals schwierig. Viele Patienten mit Morbus Fabry weisen eine lange Historie von Konsultationen mehrerer verschiedener Fachärzte und häufig falschen Diagnosen auf (siehe auch Tabelle 3-3) [32].

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 im Plasma, in Leukozyten oder Trockenblut bestimmt. Bei einer pathologisch reduzierten α -Galaktosidase A-Aktivität liegt ein Morbus Fabry vor. Zur Diagnosesicherung wird eine molekulargenetische Untersuchung des gesamten GLA-Gens durchgeführt. Bei Frauen liefert der Enzymaktivitätstest oft falsch-negative Ergebnisse. Nur bei etwa 10 % der Frauen mit Morbus Fabry liegt der α -Galaktosidase A-Wert im pathologischen Bereich. Die Bestimmung des GL3- bzw. LysoGb3-Wertes im Blut kann auf das Vorliegen der Erkrankung hinweisen, liefert aber allein keine sichere Diagnose. Bei Verdacht auf Morbus Fabry sollte daher eine molekulargenetische Untersuchung des gesamten GLA-Gens stattfinden. Die Bestimmung der konkreten Mutation liefert auch Aufschluss über den Phänotyp der Erkrankung und prognostische Aspekte [1; 53].

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

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

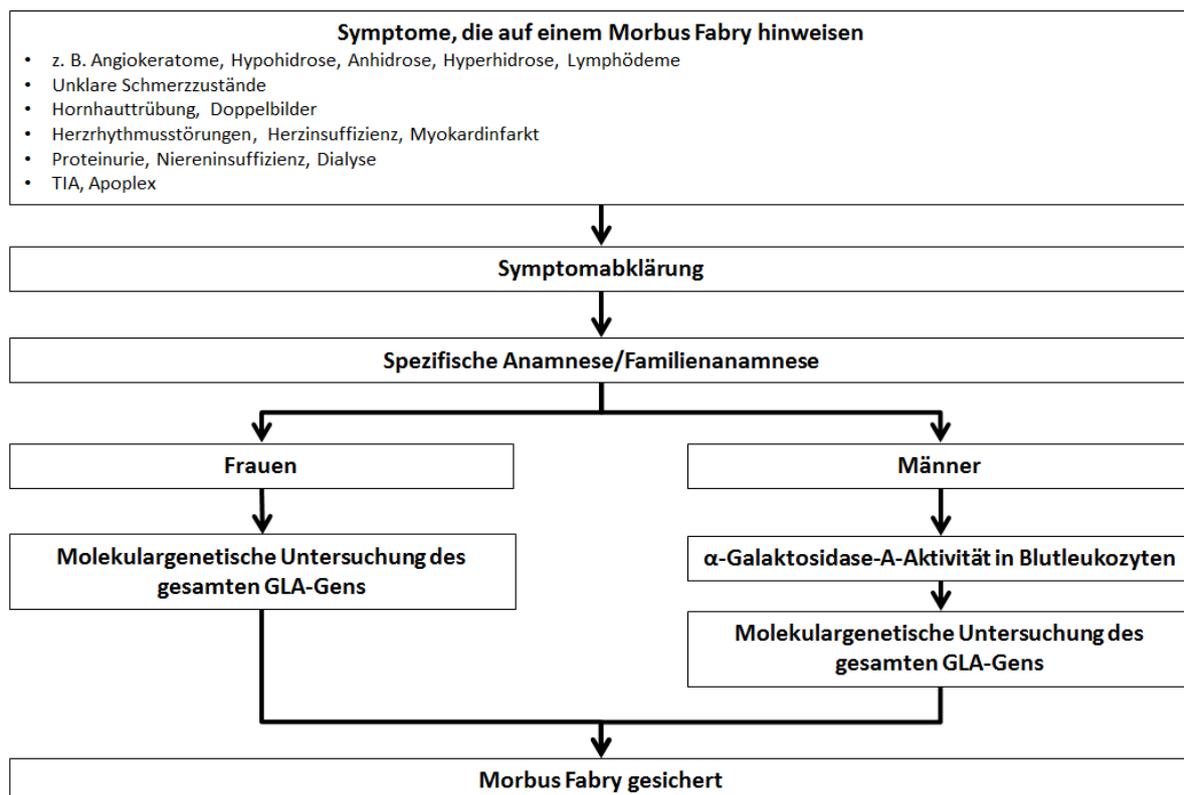


Abbildung 3-3: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Fabry

Quelle: in Anlehnung an [adaptiert nach 1]

Diagnose von Morbus Fabry bei Kindern und Jugendlichen

Aufgrund oftmals unspezifischer Symptome im Kindes- und Jugendalter stellt die frühe Diagnose der Erkrankung eine besondere Herausforderung dar. Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über diagnostische Tests, die für das Screening auf Morbus Fabry bei Kindern herangezogen werden können. Ein Screening kann in Hochrisikopopulationen mit einem der folgenden Symptome angezeigt sein: chronische Schmerzen bei Kindern, früher Schlaganfall, hypertrophe Kardiomyopathie unbekannter Ursache, Proteinurie oder chronische Nierenerkrankung, unklare rezidivierende gastrointestinale Beschwerden.

Tabelle 3-2: Mögliche diagnostische Verfahren für Morbus Fabry bei Kindern

Organ(system)	Technik	Fragestellung
Gehirn	MRT, MRA	Marklagerläsionen? Erkrankung der kleinen oder großen Gefäße?
Peripheres Nervensystem	Schmerzfragebogen	Quantitative Bewertung des Schmerzes
Augen	Spaltlampenuntersuchung, Augenhintergrunduntersuchung	Cornea verticillata? Tortuositas vasorum?
Ohren	Hörtest	Sensorineuraler Hörverlust?
Herz	EKG, (Doppler-) Ultraschall, MRT des Herzens	verkürztes PR-Intervall, Leitungsfehler, Arrhythmien? Kardiomyopathie? Herzklappeninsuffizienz / Stenose?
Niere	Ultraschall großes Blutbild, Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Elektrolyte, Urinprobe (24 Std-Urin oder Bestimmung des Protein- bzw. Albumin-Kreatinin-Quotienten in einer beliebigen Urinprobe (Spoturin)	Nierenbeckenzysten? Proteinurie? Anämie? Niereninsuffizienz?
Schilddrüse	Untersuchung der Schilddrüsenhormone	Hypothyreose?
Biochemische und genetische Diagnose	Männer: α -Galaktosidase A-Aktivität (Plasma, Leukozyten, Trockenblut oder EDTA Blut)	Enzymmangel (Test nicht sensitiv bei Frauen)?

Organ(system)	Technik	Fragestellung
	Männer und Frauen: <i>GLA</i> -Genotypisierung	Auftreten von pathognomonische <i>GLA</i> -Genmutation?
	Männer und Frauen: GL-3, Lyso Gb3	Biomarkerkonzentration?
Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; EDTA: Ethylendiamintetraazetat; GL-3: Globotriaosylceramid; <i>GLA</i> : α -Galaktosidase A; MRA: Magnetresonanztomographie; MRT: Magnetresonanztomografie		

Quelle: in Anlehnung an [22]

Die Diagnose von Morbus Fabry findet bei Kindern und Jugendlichen häufig verspätet statt, insbesondere bei fehlender Krankheitsgeschichte in der Familie [12]. Nur bei 18 % der Jungen und 12,6 % der Mädchen erfolgt die Diagnosestellung vor dem Auftreten von Symptomen [7; 12]. Tabelle 3-3 fasst mögliche Differenzial- und Fehldiagnosen bei Kindern und Jugendlichen zusammen.

Tabelle 3-3: Mögliche Differenzial- und / oder Fehldiagnosen bei Kindern und Jugendlichen

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
Peripheres Nervensystem	(neuropathische) Schmerzen	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Fibromyalgie, (Cluster-) Kopfschmerz, Migräne, diabetische Neuropathie, rezidivierende Fiebersyndrome (z. B. TNF-Rezeptor-assoziiertes Fieber), Porphyrie, urämische Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, hereditäre Neuropathie
Gastrointestinaltrakt	Abdominale Schmerzen, Diarrhö, Konstipation, verzögerte intestinale Passagezeit, Übelkeit, Erbrechen	Gastritis, Ulcus duodeni, Zöliakie, gastrointestinale Blutungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulitis, funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom, familiäres Mittelmeerfieber
Augen	Tortuositas vasorum	Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, nephrotisches Syndrom, Neurofibromatose Typ I, fibromuskuläre Dysplasie, Rendu-Osler-Weber-Syndrom, velokardiofaziales Syndrom
Ohren	Akuter / chronischer Hörverlust	Apoplex; Multiple Sklerose, Leopard-Syndrom
	Tinnitus	Otosklerose, Borreliose, Hörsturz, Morbus Menière, Akustikusneurinom

Organ(system)	Symptome bei Morbus Fabry	Mögliche Differenzial- und / oder Fehldiagnosen
	Schwindel	benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, Morbus Menière, Neuritis vestibularis, Kleinhirn- / Hirnstamminfarkt
Herz	Angina pectoris, Myokardinfarkt	Atherosklerose
	Palpitationen	Vorhofflimmern, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Hyperthyreose, medikamenteninduzierte Palpitationen
	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 subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
Abkürzungen: MELAS-Syndrom: Syndrom mit Mitochondrialer Enzephalomyopathie, Lactatazidose und schlaganfallähnliche Episoden; TNF-Rezeptor: Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor; TIA: transitorische ischämische Attacke		

Quelle: in Anlehnung an [31]

Initiale Fehldiagnosen und Diagnoseverzögerungen werden bei jungen Patienten häufig berichtet [20; 54]. Studien zeigen, dass Patienten, deren schwere klinische Symptome, wie z. B. Akroparästhesie, Müdigkeit und Hitzeintoleranz, nicht oder falsch diagnostiziert wurden, erhöhte psychosoziale Beeinträchtigungen aufweisen [48]. In diesem Zusammenhang ist eine frühzeitige Diagnose im Kindes- oder Jugendalter essenziell für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten, sowie hinsichtlich der Vermeidung von unnötigen Interventionen und Sorgen bei Patienten und ihren Angehörigen.

Prognose

Morbus Fabry führt unbehandelt mit der Zeit zu multiplem Organversagen und frühzeitigem Tod.

Die häufigsten Todesursachen im späteren Verlauf der Erkrankung sind Nierenversagen, Kardiomyopathie und zerebrovaskuläre Ereignisse. Laut historischen Analysen galt Nierenversagen als die häufigste Todesursache von Morbus Fabry-Patienten, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen. Hingegen zeigt eine Studie mit 42 Patienten, dass kardiovaskuläre Ereignisse die primäre Todesursache waren (34 % der Männer und 57 % der Frauen). Im gleichen Beobachtungszeitraum 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 schlussendlich an kardiovaskulären Komplikationen sterben [6].

Trotz besserer medizinischer Versorgung kann es bei fehlender frühzeitiger Diagnose und Therapie im späteren Verlauf zu schwerwiegenden Folgen und einer erhöhten Mortalität kommen. Eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung bereits im Kindesalter spielen hier eine entscheidende Rolle.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Aufgrund der hohen klinischen Variabilität der Erkrankung und der Manifestation in diversen Organsystemen, 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 (DGN) 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.

Die Therapieziele sind die Reduktion von Beschwerden (v. a. Schmerzlinderung), die Verbesserung der Lebensqualität, die Verhinderung bzw. 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 Enzyersatztherapie (ERT)

Seit 2001 steht Patienten mit Morbus Fabry die Enzyersatztherapie (ERT) als Behandlungsoption 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 wiederhergestellt 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 [55].

Derzeit sind zwei ERT-Präparate für die Behandlung von Morbus Fabry auf dem deutschen Markt zugelassen:

- Agalsidase alfa (Replagal[®]): ohne Altersbeschränkung
- Agalsidase beta (Fabrazyme[®]): Kinder ab 8 Jahren

Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein α -Galaktosidase A [56]. 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 [55].

Limitationen der ERT

Insgesamt liegen nur wenige Daten aus Placebo-kontrollierten Studien vor [1; 57]. Die ERT wird lebenslang, alle zwei Wochen in Form einer intravenösen Infusion, durchgeführt. Die Fachinformation von Replagal[®] empfiehlt eine Infusionszeit von 40 Minuten [56]. Die tatsächliche Infusionsdauer variiert und ist patientenindividuell. Pro Kilogramm Körpergewicht wird 1 mg Fabrazyme[®] als Infusionslösung empfohlen. Laut Fachinformation können 15 mg pro Stunde verabreicht werden [55]. Die Infusionsdauer bei einem Kind mit 45 kg Körpergewicht entspricht somit mindestens 3 Stunden (je nach tatsächlichem Körpergewicht). Die Darreichungsform und die Häufigkeit der Infusionen stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten, insbesondere für Kinder und Jugendliche, und ihre Familien dar.

Jedes rekombinant verabreichte Protein kann bei Patienten eine Immunogenitätsreaktion hervorrufen. Diese Bildung von IgG-Antikörpern (Immunglobulin G) ist beim einzelnen Patienten nicht vorhersagbar. Unter Replagal[®] wurden bei 24 % der männlichen Patienten IgG-Antikörperreaktionen beobachtet [56], unter Fabrazyme[®] zeigten sich unter allen Patienten bei 73 % Anti Drug Antibody (ADA)-Reaktionen [58]. Diese Reaktionen zeigten sich in Einzelfällen [59] auch bei der Behandlung von Kindern [36]. Im einfachsten Fall neutralisieren diese Antikörper die Wirkung des Proteins, es kann jedoch auch zu Kreuzreaktionen mit anaphylaktischem Schock kommen [60].

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. In Einzelfällen berichten Kinder zusätzlich von Erbrechen, einer erhöhten Atemfrequenz (Tachypnoe), Kopfschmerzen und Schwindel [61]. Zusätzlich kam es bei 7 – 15-Jährigen vor allem zu Bauchschmerzen, Übelkeit, Morbus Fabry-

typischen Schmerzen, Schnupfen (Rhinitis), Rachenentzündungen (Pharyngitis), Muskelstarre (Rigor) und allgemeinen Schmerzen [52]. Die Bildung von IgG-Antikörpern trat im Einzelfall erst nach mehreren Jahren (nach 7 Jahren) auf [61]. Anaphylaktische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet [55]. 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. Im Einzelfall kam es außerdem zu Magenschmerzen [61]. Ernsthafte 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 [56]. Diese IRR können bei einem Teil der betroffenen Patienten eine Vorbehandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika und / oder Kortikosteroiden erfordern [55; 56]. Die Mehrheit dieser IRR kann auf die Bildung von IgG-Antikörpern und / oder Komplementaktivierung zurückgeführt werden [55].

Die intravenösen ERT-Infusionen sind mit einem niedrigen, aber signifikanten Infektionsrisiko assoziiert. Die Gabe von Agalsidase beta (Fabrazyme®) führte bei einem von zehn Kindern zu einer Infektion an der Infusionsstelle [61].

Aktuell verfügbare Evidenz über die langfristige Wirksamkeit der ERT bei Morbus Fabry ist begrenzt. Insbesondere Vergleichsdaten zu unbehandelten Kindern und Jugendlichen sind rar. In einem systematischen Review wurden erwachsene unbehandelte und mit ERT behandelte Patienten mit Morbus Fabry verglichen. Diese Analyse führte zu der Schlussfolgerung, dass ERT zwar effektiv bei der Reduktion von LVH wirkt, der Effekt auf die Nierenfunktion aber limitiert ist. Bei behandelten und unbehandelten Erwachsenen mit einer GFR > 60 ml/min/1,73 m² gab es keinen Unterschied im Rückgang der Nierenfunktion. Nur behandelte Männer mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² hatten eine langsamere Abnahme der Nierenfunktion. Unabhängig von LVH bei Studienbeginn kam es bei männlichen Erwachsenen trotz der ERT zu einer Erhöhung der LV-Herzmuskelmasse. Bei behandelten weiblichen Erwachsenen mit LVH wurde die LV-Herzmuskelmasse hingegen verringert und blieb bei Frauen ohne LVH stabil [57]. Eine Untersuchung zur ERT bei Kindern, darunter auch Kinder mit schon eingeschränkter Nierenfunktion von < 89 ml/min/1,73 m² zu Beginn der Studie, konnte nach 6 Monaten keine Veränderung der Nierenfunktion zeigen [21]. Bei einer retrospektiven FOS-Analyse (Fabry Outcome Survey) mit Daten von 98 ERT-behandelten Kindern konnte zudem keine signifikante Reduktion der Schmerzprävalenz nach bis zu zwei Jahren gefunden werden [62].

Die lebenslange Infusionsbehandlung kann den Krankheitsprozess nicht umkehren oder unerwünschte Folgen, wie späteres Nierenversagen, verhindern. Auch ist die Wirksamkeit bei Patienten, die bereits eine Fibrose entwickelt haben, geringer [63]. Aufgrund der regelmäßigen intravenösen Infusionen müssen behandelnde Ärzte, Patienten und Eltern zudem zwischen einem peripheren Katheter oder einem zentralen Port entscheiden [64]. Neben infusionsbedingten Reaktionen und Nebenwirkungen der Therapie sind der persönliche zeitliche Aufwand (Wartezeit vor und während der Infusion), dadurch bedingte Fehlzeiten in der Schule oder auf der Arbeit sowie Anfahrtskosten für den Weg in die Klinik für den

einzelnen Patienten nicht zu vernachlässigen [65]. Insgesamt bringt die alle zwei Wochen benötigte Infusion eine substanzielle Belastung für den Gesundheitsdienstleister, den Patienten, deren Familie und die Gesellschaft mit sich [55; 56]. Amicus Therapeutics führt derzeit eine länderübergreifende Umfrage bei jugendlichen Fabry-Patienten unter ERT-Behandlung (12 – 15 Jahre) und ihren Betreuern durch, um ihre Ansichten und die Auswirkungen der Fabry-Erkrankung auf ihr Leben zu verstehen. Die Umfrage ist noch nicht abgeschlossen.

Behandlungsoption Migalastat

Die beschriebenen bisher verfügbaren Therapieoptionen für Morbus Fabry-Patienten unter 16 Jahren sind begrenzt und zudem mit diversen Nebenwirkungen oder sonstigen Einschränkungen für den Patienten verknüpft [66]. Mit Migalastat (Galafold®) steht Jugendlichen mit Morbus Fabry eine weitere in Deutschland bereits seit 2016 für erwachsene und jugendliche Patienten ab 16 Jahren zugelassene und bei diesen erfolgreich eingesetzte Therapieoption 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 - 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-Hirn-Schranke 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 gelangen kann („trafficking“). Darüber hinaus bietet die orale Einnahme von Migalastat an jedem zweiten Tag eine konsistentere α -Gal A-Aktivität in den Lysosomen und ähnelt so eher der natürlichen Enzymfunktion als die besonders für junge Patienten sehr belastende intravenöse Gabe von ERT jede zweite Woche [67].

Aufgrund der Einschränkungen aktueller Behandlungsoptionen durch ERT besteht nach wie vor ein Bedarf an Therapieoptionen, um die Krankheit von Anfang an bestmöglich zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf nach Möglichkeit bereits im Kindesalter einzudämmen. Jugendlichen mit Morbus Fabry steht mit Migalastat eine bereits erprobte Therapieoption zur Verfügung, durch die Einschränkungen der ERT, wie z. B. die i. v. Gabe, die IRR sowie die Immunogenitätsreaktionen, umgangen und die Prognose dieser Patientengruppe durch eine frühzeitige Therapie verbessert 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Indikationserweiterung für Migalastat umfasst jugendliche Morbus Fabry-Patienten im Alter von 12 bis unter 16 Jahren. Daher wird in diesem Abschnitt als Zielpopulation nur diese Altersgruppe verstanden, wobei jedoch initial dargestellte allgemeine Angaben zur Prävalenz sich durchaus auf alle Morbus Fabry-Patienten – unabhängig vom Alter – beziehen.

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 19.07.2021 eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt (siehe auch 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. Zusätzlich zur bibliographischen 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 MEDLINE möglicherweise nicht erfasst wurden. Hierbei wurde keine zeitliche Einschränkung vorgenommen. Recherchiert wurde hauptsächlich nach Literatur für Deutschland, es wurden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung aber auch internationale Publikationen berücksichtigt.

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 den identifizierten internationalen epidemiologischen Studien abgeschätzt (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Eingeschlossene Quellen für Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry

Quelle	Land / Region	Erhebungsmethode	(Geburts-) Prävalenz	Prävalenz / 100 000 Personen	Bezugszeitraum
Brennan et al. 2013 [68]	England	Kaskadentest (Genom Datenbanken, Stammbäume)	1:49 000	2,04	1981 – 2011
Koto et al. 2021 [69]	Japan	Umfrage unter 504 medizinischen Instituten	1,25:100 000	1,25	2018-2019
Meikle et al. 1999 [70]	Australien	Auswertung von Patientendaten aus Kliniken	1:117 000	0,85	keine Angaben
Orphanet Report 01/2021 [71]	Europa	Geburtsprävalenz	0,22:100 000	0,22	keine Angaben
Pinto et al. 2004 [72]	Portugal	Auswertung von Patientenakten	0,12:100 000	0,12	1982 – 2001
Poorthuis et al. 1999 [73]	Niederlande	Auswertung von Patientendaten aus Kliniken	0,42:100 000	0,42	1970 – 1996
Tsuboi et al. 2012 [74]	Japan	Specified Disease Treatment Research Program	0,25:100 000	0,25	2003 – 2008
fett gedruckt: zur weiteren Berechnung verwendete Quellen					

Wie in Tabelle 3-4 ersichtlich, schwanken die Angaben zwischen einzelnen Regionen deutlich. Diese Heterogenität der Daten wird in der Literatur [1; 2] 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. 13 Jahre und bei Frauen ca. 17 Jahre betragen.
- Das Risiko einer falschen Diagnose ist insbesondere bei Kindern mit dieser Erkrankung sehr hoch.

Die dargestellten Studien basieren auf retrospektiv gewonnenen Daten. 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 Vorsicht zu betrachten.

Prävalenz des Morbus Fabry

Aus der Literatur lässt sich schließen, 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 Personen) von 0,32 für männliche Patienten und 0,18 für weibliche Patienten ergibt [74]. Die Studie von Poorthuis *et al.* gibt zudem eine Prävalenz von 0,42 pro 100 000 Lebendgeburten für männliche Patienten an [73], jedoch beruht diese Angabe auf nur 27 diagnostizierten männlichen Morbus 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 keine Rolle und wird daher nachfolgend nicht weiter berücksichtigt.

Zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen für Deutschland wird mit der berichteten Spanne für diagnostizierte Fälle gerechnet. Aus der im Rahmen dieses Dokuments durchgeführten systematischen Literaturrecherche und der zusätzlichen Hand- und Schneeballsuche ergibt sich eine geschätzte Prävalenzspanne von 0,12 bis 2,04 pro 100 000 Personen (siehe Tabelle 3-4). Für die Schätzung der Zielpopulation wurde als obere Prävalenzgrenze die Studie von Brennan *et al.* herangezogen [68] und als untere Prävalenzgrenze die Zahl aus der Studie von Pinto *et al.* verwendet [72]. Da letztere 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 kongenitalen Erkrankung folgendermaßen geschätzt werden:

Prävalenz = Geburtsprävalenz x (Lebenserwartung des Patienten / Allgemeine Lebenserwartung der Bevölkerung) [71].

Die nachfolgende Tabelle stellt die Anwendung dieser Korrektur für die Geburtsprävalenz von Pinto *et al.* dar.

Tabelle 3-5: Korrektur der Geburtsprävalenz

Korrektur der Geburtsprävalenz von 0,12 (Pinto <i>et al.</i> 2004 [72])	Prävalenz = Geburtsprävalenz x (Lebenserwartung des Patienten / Allgemeine Lebenserwartung der Bevölkerung)					
Prävalenzberechnung aus der Geburtsprävalenz (untere Grenze)	Anzahl¹	Anteil (%)	Lebenserwartung²	Einschränkung der Lebenserwartung³	Lebenserwartung Patienten mit Morbus Fabry	Prävalenz
Männer	41 026 519	49	78,64	20	58,64	0,0441
Frauen	42 128 512	51	83,40	10	73,40	0,0535
Gesamt	83 155 031					0,0977
						Gesamt gerundet: 0,1
¹ Quelle: [75] ² Quelle: [76] ³ Quelle: [1]						

Aus der zuletzt gültigen deutschen Leitlinie geht hervor, dass bei unbehandelter Morbus Fabry-Erkrankung die Lebenserwartung der Betroffenen um etwa 20 Jahre bei Männern und etwa 10 Jahre bei Frauen reduziert ist [1]. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Lebenserwartung für Männer (78,64 Jahre) und Frauen (83,40 Jahre) in Deutschland [75] ergibt sich eine mittlere Lebenserwartung von 58,64 Jahren für Männer und 73,40 Jahren von Frauen. In Anbetracht dessen, dass der Anteil von Frauen in der Bevölkerung höher ist als der der Männer (49 zu 51 %), ergibt sich hieraus eine Prävalenz von 0,10 pro 100 000 Personen als untere Grenze (siehe Tabelle 3-5). Folglich reduziert sich die geschätzte Prävalenz für Deutschland auf eine Spanne von 0,10 bis 2,04 pro 100 000 Personen.

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 zuletzt gültige 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 (78,64 Jahre) und Frauen (83,40 Jahre) in Deutschland [75] ergibt sich eine mittlere Erkrankungsdauer von 52,1 Jahren für Männer und 62,9 Jahren von Frauen (siehe Tabelle 3-6). 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 ca. 62,9 Jahren für Frauen, wird die Inzidenz wie folgt berechnet: Inzidenz = Prävalenz / Erkrankungsdauer.

Tabelle 3-6: Inzidenz von Morbus Fabry

	Lebenserwartung ¹ (Jahre)	mittleres Manifestationsalter ² (Jahre)	Einschränkung der Lebenserwartung durch die Erkrankung ² (Jahre)	Erkrankungsdauer (Jahre) ^a	Inzidenz des Morbus Fabry pro 100 000 Personen pro Jahr ^b	
					min.	max.
Jungen / Männer	78,63	6,5	20	52,1	0,0019	0,0391
Mädchen / Frauen	83,36	10,5	10	62,9	0,0016	0,0324
Neuerkrankungen in Deutschland³ (auf ganze Zahlen aufgerundet)					2	33
Abkürzungen: min.: Minimum; max.: Maximum						
fett gedruckt: zur Berechnung verwendete Zahlen						
^a Berechnungsweg: Erkrankungsdauer = Lebenserwartung - Manifestationsalter - Einschränkung der Lebenserwartung durch die Erkrankung						
^b Berechnungsweg: Inzidenz = Prävalenz / Erkrankungsdauer						
¹ Stand: 2018 – 2020 [75]						
² Quelle: [1]						
³ Bevölkerung Deutschland zum 31.12.2020 [76]						

Für die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr kann bei Jungen von 0,0019 – 0,0391 Fällen und bei Mädchen von 0,0016 – 0,0324 Fällen pro 100 000 Personen ausgegangen werden. Daraus ergibt sich eine Inzidenzspanne von 0,0016 – 0,0391 Fällen pro 100 000 Personen. Für Deutschland mit 83 155 031 Einwohnern zum Stand 31.12.2020 [76] ergibt sich eine geschätzte Spanne von 2 – 33 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 die Angabe von Quellen.

Epidemiologische Studien zur Änderung der Prävalenz und / oder der Inzidenz des Morbus Fabry über einen definierten Zeitraum konnten im Rahmen der systematischen

Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Da es sich bei Morbus Fabry jedoch um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen in den nächsten fünf Jahren nicht zu erwarten. In weiterer Zukunft könnte die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland sowie der Einsatz möglicher Neugeborenen-Screenings bei Veränderungen in der absoluten Zahl der Erkrankten und Neuerkrankten eine Rolle spielen. Dieses wird jedoch aufgrund der Nichtbestimmbarkeit nicht zu einer Herleitung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren herangezogen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: 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)
Migalastat (Galafold®)	1 – 21	1 – 19
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Herleitung der Zielpopulation erfolgt für die von der Indikationserweiterung für Migalastat umfasste Teilpopulation „jugendliche Patienten im Alter von 12 bis unter 16 Jahren mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung

ansprechende Mutation aufweisen“. Dies stellt auch die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar (siehe Abschnitt 3.2.5).

Die untere Prävalenzgrenze für Patienten mit Morbus Fabry basiert auf den Angaben der Geburtsprävalenz aus der Studie von Pinto *et al.* [72] und wurde auf die Prävalenz in der jugendlichen Bevölkerung zwischen 12 bis unter 16 Jahren umgerechnet. Es ist anzunehmen, dass diese rechnerische Untergrenze mit Unsicherheit behaftet ist und eher eine Unterschätzung der tatsächlichen Fallzahl darstellt. Dies geht aus Marktdaten hervor, die Amicus vorliegen, aber als valide epidemiologische Quelle nicht herangezogen werden können. Für die Obergrenze wurde die Prävalenzangabe aus Brennan *et al.* [68] verwendet (siehe Tabelle 3-4). Die durchgeführten Berechnungsschritte sind in der Tabelle 3-8 zusammengefasst.

Bezogen auf die jugendliche Bevölkerung Deutschlands zwischen 12 bis unter 16 Jahren von 2 985 138 zum 31.12.2020 [77] errechnet sich eine geschätzte Spanne der Morbus Fabry-Patienten von 3 – 61 Patienten.

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 *amenable* Mutation wird für Deutschland auf ca. 31 % geschätzt [78]. 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 $\pm 10\%$ 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 1 – 21 jugendlichen Morbus Fabry-Patienten mit *amenable* Mutation in Deutschland.

Tabelle 3-8: Berechnung der Zielpopulation

Berechnungsschritte	Anzahl (n)	Anteil (%)	Prävalenz / Personen	
			min.	max.
Bevölkerung gesamt (2019) ¹	83 155 031			
Jugendliche 12 – < 16 Jahre (2019) ²	2 985 138			
Anteil Jugendliche 12 – < 16 Jahre		4 %		
GKV-Versicherte gesamt (2019) ³	73 274 131			
Anteil GKV-Versicherte		88,1 %		
GKV-Versicherte 12 – < 16 Jahre	2 630 429			
Prävalenz Morbus Fabry gesamt			0,10	2,04
Personen mit Morbus Fabry gesamt			73	1.495
Jugendliche 12 – < 16 Jahre mit Morbus Fabry			3	61
Anteil der <i>amenable</i> Mutationen ⁴ (Unsicherheit ± 10%)	31 %		0,28	0,34
Jugendliche 12 – < 16 Jahre mit Morbus Fabry <i>amenable</i> Mutation			1	21
Jugendliche 12 – < 16 Jahre in der GKV mit Morbus Fabry <i>amenable</i> Mutation			1	19
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; min.: Minimum; max.: Maximum				
¹ Bevölkerung Deutschland zum 31.12.2020 [76]				
² Anzahl Jugendliche (12 – < 16 Jahre) in Deutschland zum 31.12.2020 [77]				
³ GKV-Versicherte Jahresdurchschnitt 2020: [79]				
⁴ Anteil <i>amenable</i> Mutationen [78]				
Berechnungsschritte der Zielpopulation [80]				

Im Bezugsjahr 2020 waren in Deutschland insgesamt ca. 73 274 131 Personen gesetzlich krankenversichert [79]. Somit liegt der Anteil der gesetzlich Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung (83 155 031 zum 31.12.2020 [76]) bei rund 88,1 %. Unter Berücksichtigung des Anteils der Personen in der GKV umfasste die Zielpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 16 Jahren in der GKV mit Morbus Fabry und *amenable* Mutation 1 – 19 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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®)	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	nicht quantifizierbar	1 – 19
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Migalastat profitieren.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry in Deutschland erfolgte anhand einer systematischen Literaturrecherche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE unter Verwendung der Suchinhalte Fabry, Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz und einer zeitlichen Einschränkung ab dem Jahr 2010. Die Suchstrategie ist in Tabelle 3-10 dargestellt. Zudem erfolgte eine zeitlich nicht eingeschränkte Handsuche in öffentlich zugänglichen Quellen und Berichten.

Tabelle 3-10: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry in Deutschland

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions [®]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.07.2021	
Zeitsegment	ab dem Jahr 2010	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	exp Fabry Disease/ or fabry.mp.	8577
#2	exp Epidemiology/ or epidemiolog*.mp. or exp Epidemiologic Studies/	4076444
#3	exp Prevalence/ or prevalen*.mp.	907404
#4	exp Incidence/ or inciden*.mp.	1055183
#5	exp Registries/ or regist*.mp.	483930
#6	exp Cohort Studies/ or cohort-stud*.mp.	2251742
#7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	5204585
#8	1 and 7	1423
#9	limit 8 to yr="2010 -Current"	977

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank lieferte ein Ergebnis von insgesamt 977 Publikationen. Zusammen mit 6 Quellen aus der Handsuche ergaben sich insgesamt 983 Treffer. Es fanden sich keine Duplikate und es erfolgte die weitere Selektion der Treffer anhand der in Tabelle 3-11 genannten Ausschlusskriterien. Die Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte die Anzahl der Treffer auf 20. Diese Publikationen wurden anhand ihres Volltextes individuell gesichtet. Dabei wurden weitere 13 Treffer aufgrund der in Tabelle 3-11 aufgeführten Kriterien ausgeschlossen. Insgesamt erfüllten 7 Veröffentlichungen die Einschlusskriterien. Abbildung 3-4 gibt den Prozess der Filterung der Literaturrecherche wieder.

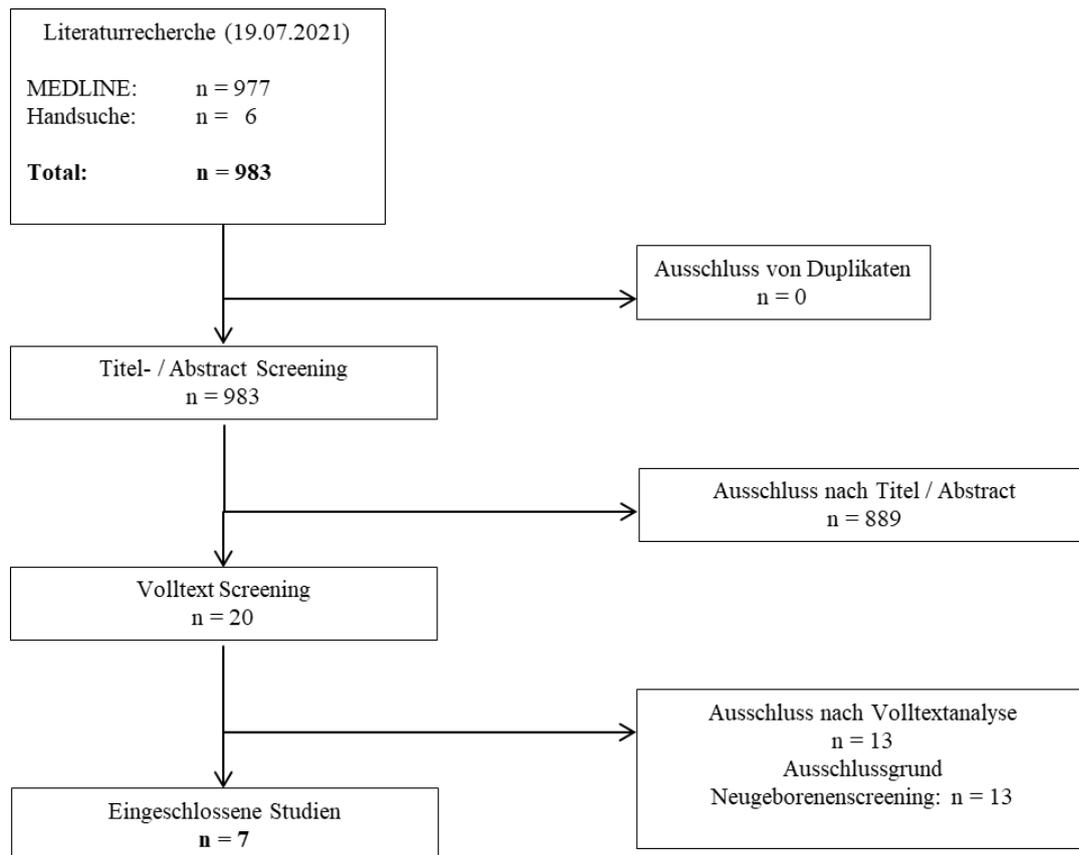


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry

Tabelle 3-11: Im Volltext gesichtete Quellen zur Epidemiologie des Morbus Fabry

Quellen	Selektion
Brennan & Parkes, 2013; Koto <i>et al.</i> , 2021; Meikle <i>et al.</i> , 1999; Orphanet, 2020; Pinto <i>et al.</i> , 2004; Poorthuis <i>et al.</i> , 1999; Tsuboi <i>et al.</i> , 2012 [68-74]	Eingeschlossen
Burlina <i>et al.</i> , 2018; Burton <i>et al.</i> , 2017; Chien <i>et al.</i> , 2020; Colon <i>et al.</i> , 2017; Elliott <i>et al.</i> , 2016; Gagnaniello <i>et al.</i> , 2021; Hopkins <i>et al.</i> , 2015; Inoue <i>et al.</i> , 2013; Liao <i>et al.</i> , 2014; Mechtler <i>et al.</i> , 2012; Navarrete-Martinez <i>et al.</i> , 2017; Scott <i>et al.</i> , 2013; Wittmann <i>et al.</i> , 2012 [81-93]	Ausgeschlossen ¹
¹ Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen: Keine epidemiologischen Angaben zum Morbus Fabry für Deutschland oder nicht auf Deutschland übertragbar oder Daten aus Neugeborenencreenings	

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, B. & Mayatepek, E. 2009. Morbus Fabry–oft gesehen, selten erkannt. *Deutsches Ärzteblatt*, 106, 440-7.
3. Arends, M., Wanner, C., Hughes, D., Mehta, A., Oder, D., Watkinson, O. T., Elliott, P. M., Linthorst, G. E., Wijburg, F. A., Biegstraaten, M. & Hollak, C. E. 2017. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*, 28, 1631-41.
4. Eng, C. M., Fletcher, J., Wilcox, W. R., Waldek, S., Scott, C. R., Sillence, D. O., Breunig, F., Charrow, J., Germain, D. P., Nicholls, K. & Banikazemi, M. 2007. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*, 30, 184-92.
5. Germain, D. P. 2010. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 30.
6. 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. *Journal of medical genetics*, 46, 548-52.
7. Hopkin, R. J., Bissler, J., Banikazemi, M., Clarke, L., Eng, C. M., Germain, D. P., Lemay, R., Tytki-Szymanska, A. & Wilcox, W. R. 2008. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*, 64, 550-5.
8. Gal, A. 2010. Molecular genetics of Fabry disease and genotype–phenotype correlation. *Fabry disease*. Springer.
9. Oliveira, J. P. & Ferreira, S. 2019. Multiple phenotypic domains of Fabry disease and their relevance for establishing genotype- phenotype correlations. *Appl Clin Genet*, 12, 35-50.
10. Kusano, E., Saito, O., Akimoto, T. & Asano, Y. 2014. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol*, 18, 269-73.
11. Ries, M., Ramaswami, U., Parini, R., Lindblad, B., Whybra, C., Willers, I., Gal, A. & Beck, M. 2003. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 162, 767-72.
12. Pintos-Morell, G. & Beck, M. 2009. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr*, 168, 1355-63.
13. Beck, M. 2006. Demographics of FOS–the Fabry outcome survey. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford PharmaGenesis.
14. Bischoff, A. 2015. Morbus Fabry - Häufig als Multiple Sklerose fehlinterpretiert. *Deutsches Ärzteblatt*, 112.
15. Baumgartner-Parzer, S. 2020. Morbus Fabry. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 13, 193-6.
16. El-Abassi, R., Singhal, D. & England, J. D. 2014. Fabry's disease. *Journal of the neurological sciences*, 344, 5-19.
17. Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V. 2004. Morbus Fabry Informationen für Patienten und Angehörige.

18. Kirkegaard, T. 2013. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1, 385-404.
19. 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, 236-42.
20. Ellaway, C. 2015. Diagnostic dilemma and delay in Fabry disease: Insights from a case series of young female patients. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51, 369-72.
21. Ries, M., Clarke, J. T., Whybra, C., Timmons, M., Robinson, C., Schlaggar, B. L., Pastores, G., Lien, Y. H., Kampmann, C., Brady, R. O., Beck, M. & Schiffmann, R. 2006. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*, 118, 924-32.
22. Schiffmann, R. & Ries, M. 2016. Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset. *Pediatr Neurol*, 64, 10-20.
23. Buechner, S., Moretti, M., Burlina, A. P., Cei, G., Manara, R., Ricci, R., Mignani, R., Parini, R., Di Vito, R. & Giordano, G. P. 2008. Central nervous system involvement in Anderson–Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 1249-54.
24. Shi, Q., Chen, J., Pongmoragot, J., Lanthier, S. & Saposnik, G. 2014. Prevalence of Fabry disease in stroke patients—a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23, 985-92.
25. Mehta, A. & Ginsberg, L. 2005. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatrica*, 94, 24-7.
26. Namazova-Baranova, L. S., Baranov, A. A., Pushkov, A. A. & Savostyanov, K. V. 2017. Fabry disease in children: a federal screening programme in Russia. *Eur J Pediatr*, 176, 1385-91.
27. Hilz, M. J., Arbustini, E., Dagna, L., Gasbarrini, A., Goizet, C., Lacombe, D., Liguori, R., Manna, R., Politei, J. & Spada, M. 2018. Non-specific gastrointestinal features: Could it be Fabry disease? *Digestive and Liver Disease*, 50, 429-37.
28. Nguyen, T. T., Gin, T., Nicholls, K., Low, M., Galanos, J. & Crawford, A. 2005. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clinical & experimental ophthalmology*, 33, 164-8.
29. Sodi, A., Ioannidis, A. S., Mehta, A., Davey, C., Beck, M. & Pitz, S. 2007. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *British journal of ophthalmology*, 91, 210-4.
30. Lagreze, W. A. 2020. [Treatment of congenital and early childhood cataract]. *Ophthalmologie*, 117, 1049-60.
31. Hoffmann, B. 2009. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet journal of rare diseases*, 4, 21.
32. Mahmud, H. M. 2014. Fabry's disease—a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64, 189-94.
33. Ortiz, A., Oliveira, J. P., Wanner, C., Brenner, B. M., Waldek, S. & Warnock, D. G. 2008. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 4, 327-36.
34. Schiffmann, R., Warnock, D. G., Banikazemi, M., Bultas, J., Linthorst, G. E., Packman, S., Sorensen, S. A., Wilcox, W. R. & Desnick, R. J. 2009. Fabry disease:

- progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology dialysis transplantation*, 24, 2102-11.
35. Wanner, C., Oliveira, J. P., Ortiz, A., Mauer, M., Germain, D. P., Linthorst, G. E., Serra, A. L., Maródi, L., Mignani, R. & Cianciaruso, B. 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, 2220-8.
 36. Tondel, C., Ramaswami, U., Aakre, K. M., Wijburg, F., Bouwman, M. & Svarstad, E. 2010. Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 1507-13.
 37. 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, 301-9.
 38. Kampmann, C., Wiethoff, C. M., Whybra, C., Baehner, F. A., Mengel, E. & Beck, M. 2008. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta paediatrica*, 97, 463-9.
 39. Strotmann, J., Weidemann, F., Breunig, F., Knoll, A., Wanner, C. & Ertl, G. 2005. Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Z Kardiol*, 94, 557-63.
 40. Fisher, E. A., Desnick, R. J., Gordon, R. E., Eng, C. M., Griep, R. & Goldman, M. E. 1992. Fabry disease: an unusual cause of severe coronary disease in a young man. *Annals of internal medicine*, 117, 221-3.
 41. Ogawa, T., Kawai, M., Matsui, T., Seo, A., Aizawa, O., Hongo, K., Shibata, T., Yoshida, S., Okamura, T., Nishikawa, T. & Kasajima, T. 1996. Vasospastic angina in a patient with Fabry's disease who showed normal coronary angiographic findings. *Japanese circulation journal*, 60, 315-8.
 42. Linhart, A., Kampmann, C., Zamorano, J. L., Sunder-Plassmann, G., Beck, M., Mehta, A. & Elliott, P. M. 2007. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *European heart journal*, 28, 1228-35.
 43. Patel, M. R., Cecchi, F., Cizmarik, M., Kantola, I., Linhart, A., Nicholls, K., Strotmann, J., Tallaj, J., Tran, T. C. & West, M. L. 2011. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 57, 1093-9.
 44. 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, 654-62.
 45. 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, 1433-42.
 46. Ramaswami, U., Whybra, C., Parini, R., Pintos-Morell, G., Mehta, A., Sunder-Plassmann, G., Widmer, U., Beck, M. & Investigators, F. E. 2006. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta paediatrica*, 95, 86-92.
 47. Cole, A., Lee, P., Hughes, D., Deegan, P., Waldek, S. & Lachmann, R. 2007. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *Journal of inherited metabolic disease*, 30, 943-51.
 48. Bouwman, M. G., de Ru, M. H., Linthorst, G. E., Hollak, C. E. M., Wijburg, F. A. & van Zwieten, M. C. B. 2013. Fabry patients' experiences with the timing of diagnosis

- relevant for the discussion on newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism*, 109, 201-7.
49. Kolodny, E. H. & Pastores, G. M. 2002. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13, S150-S3.
 50. Miners, A., Holmes, A., Sherr, L., Jenkinson, C. & MacDermot, K. 2002. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Quality of Life Research*, 11, 127-33.
 51. Bugescu, N., Naylor, P. E., Hudson, K., Aoki, C. D., Cordova, M. J. & Packman, W. 2016. The psychosocial impact of Fabry disease on pediatric patients. *Journal of pediatric genetics*, 5, 141.
 52. Wraith, J. E., Tylki-Szymanska, A., Guffon, N., Lien, Y. H., Tsimaratos, M., Vellodi, A. & Germain, D. P. 2008. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *The Journal of pediatrics*, 152, 563-70. e1.
 53. Ortiz, A., Germain, D. P., Desnick, R. J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., Eng, C., Hopkin, R. J., Laney, D. & Linhart, A. 2018. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular genetics and metabolism*, 123, 416-27.
 54. Marchesoni, C. L., Roa, N., Pardal, A. M., Neumann, P., Cáceres, G., Martínez, P., Kisinovsky, I., Bianchi, S., Tarabuso, A. L. & Reisin, R. C. 2010. Misdiagnosis in Fabry Disease. *The Journal of Pediatrics*, 156, 828-31.
 55. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fabrazyme® 35 mg - Stand: Juni 2021.
 56. Shire Human Genetic Therapies AB Fachinformation Replagal® 1 mg/ml - Stand: November 2020.
 57. Rombach, S. M., Smid, B. E., Linthorst, G. E., Dijkgraaf, M. G. & Hollak, C. E. 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, 341-52.
 58. Lenders, M. & Brand, E. 2018. Effects of enzyme replacement therapy and antidrug antibodies in patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29, 2265-78.
 59. Ramaswami, U., Wendt, S., Pintos-Morell, G., Parini, R., Whybra, C., Leon Leal, J. A., Santus, F. & Beck, M. 2007. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 96, 122-7.
 60. Zylka-Menhorn, V. & Korzilius, H. 2014. Biosimilars: Das Wettrennen ist in vollem Gange. *Dtsch Arztebl International*, 111, 452-5.
 61. Borgwardt, L., Feldt-Rasmussen, U., Rasmussen, A., Ballegaard, M. & Meldgaard Lund, A. 2013. Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy. *Clinical genetics*, 83, 432-8.
 62. Ramaswami, U., Parini, R., Pintos-Morell, G., Kalkum, G., Kampmann, C. & Beck, M. 2012. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet*, 81, 485-90.
 63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016. Migalastat for treating Fabry disease.
 64. Germain, D. P., Fouilhoux, A., Decramer, S., Tardieu, M., Pillet, P., Fila, M., Rivera, S., Deschênes, G. & Lacombe, D. 2019. Consensus recommendations for diagnosis,

- management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clinical genetics*, 96, 107-17.
65. Parini, R., Pozzi, K., Di Mauro, S., Furlan, F. & Rigoldi, M. 2010. Intravenous enzyme replacement therapy: hospital vs home. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 19, 892-4, 6-8.
 66. Hiwot, T., Hughes, D. & Ramaswami, U. 2020. BIMDG: Guidelines for the treatment of Fabry Disease 2020.
 67. Amicus Therapeutics Inc 2015. CTD 2-7-3 Summary of Clinical Efficacy.
 68. Brennan, P. & Parkes, O. 2013. Case-finding in Fabry disease: experience from the North of England. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37, 103-7.
 69. Koto, Y., Sakai, N., Lee, Y., Kakee, N., Matsuda, J., Tsuboi, K., Shimozawa, N., Okuyama, T., Nakamura, K., Narita, A., Kobayashi, H., Uehara, R., Nakamura, Y., Kato, K. & Eto, Y. 2021. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*, 133, 277-88.
 70. Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E. & Carey, W. F. 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*, 281, 249-54.
 71. Orphanet 2021. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenz seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben - Januar 2021 - Nummer 2.
 72. Pinto, R., Caseiro, C., Lemos, M., Lopes, L., Fontes, A., Ribeiro, H., Pinto, E., Silva, E., Rocha, S., Marcão, A., Ribeiro, I., Lacerda, L., Ribeiro, G., Amaral, O. & MC, S. M. 2004. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European journal of human genetics : EJHG*, 12, 87-92.
 73. Poorthuis, B. J., Wevers, R. A., Kleijer, W. J., Groener, J. E., de Jong, J. G., van Weely, S., Niezen-Koning, K. E. & van Diggelen, O. P. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics*, 105, 151-6.
 74. Tsuboi, K., Suzuki, S. & Nagai, M. 2012. Descriptive epidemiology of Fabry disease among beneficiaries of the Specified Disease Treatment Research Program in Japan. *J Epidemiol*, 22, 370-4.
 75. Statistisches Bundesamt 2021. Sterbetafel (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter.
 76. DESTATIS Bevölkerungsstand zum 31.12.2020.
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
 77. DESTATIS Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland zum 31.12.2020.
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1351/umfrage/altersstruktur-der-bevoelkerung-deutschlands/>.
 78. Wanner, C. 2016. Häufigkeit von amenable Mutationen.
 79. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020.
 80. Amicus Therapeutics 2021. Berechnungsschritte der Zielpopulation.
 81. Burlina, A. B., Polo, G., Salviati, L., Duro, G., Zizzo, C., Dardis, A., Bembi, B., Cazzorla, C., Rubert, L., Zordan, R., Desnick, R. J. & Burlina, A. P. 2018. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41, 209-19.
 82. Burton, B. K., Charrow, J., Hoganson, G. E., Waggoner, D., Tinkle, B., Braddock, S. R., Schneider, M., Grange, D. K., Nash, C., Shryock, H., Barnett, R., Shao, R.,

- Basheeruddin, K. & Dizikes, G. 2017. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr*, 190, 130-5.
83. Chien, Y. H., Lee, N. C., Chen, P. W., Yeh, H. Y., Gelb, M. H., Chiu, P. C., Chu, S. Y., Lee, C. H., Lee, A. R. & Hwu, W. L. 2020. Newborn screening for Morquio disease and other lysosomal storage diseases: results from the 8-plex assay for 70,000 newborns. *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 38.
84. Colon, C., Ortolano, S., Melcon-Crespo, C., Alvarez, J. V., Lopez-Suarez, O. E., Couce, M. L. & Fernandez-Lorenzo, J. R. 2017. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr*, 176, 1075-81.
85. Elliott, S., Buroker, N., Cournoyer, J. J., Potier, A. M., Trometer, J. D., Elbin, C., Schermer, M. J., Kantola, J., Boyce, A., Turecek, F., Gelb, M. H. & Scott, C. R. 2016. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*, 118, 304-9.
86. Hopkins, P. V., Campbell, C., Klug, T., Rogers, S., Raburn-Miller, J. & Kiesling, J. 2015. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr*, 166, 172-7.
87. Inoue, T., Hattori, K., Ihara, K., Ishii, A., Nakamura, K. & Hirose, S. 2013. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet*, 58, 548-52.
88. Liao, H. C., Chiang, C. C., Niu, D. M., Wang, C. H., Kao, S. M., Tsai, F. J., Huang, Y. H., Liu, H. C., Huang, C. K., Gao, H. J., Yang, C. F., Chan, M. J., Lin, W. D. & Chen, Y. J. 2014. Detecting multiple lysosomal storage diseases by tandem mass spectrometry--a national newborn screening program in Taiwan. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 431, 80-6.
89. Mechtler, T. P., Stary, S., Metz, T. F., De Jesus, V. R., Greber-Platzer, S., Pollak, A., Herkner, K. R., Streubel, B. & Kasper, D. C. 2012. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*, 379, 335-41.
90. Navarrete-Martinez, J. I., Limon-Rojas, A. E., Gaytan-Garcia, M. J., Reyna-Figueroa, J., Wakida-Kusunoki, G., Delgado-Calvillo, M. D. R., Cantu-Reyna, C., Cruz-Camino, H. & Cervantes-Barragan, D. E. 2017. Newborn screening for six lysosomal storage disorders in a cohort of Mexican patients: Three-year findings from a screening program in a closed Mexican health system. *Mol Genet Metab*, 121, 16-21.
91. Scott, C. R., Elliott, S., Buroker, N., Thomas, L. I., Keutzer, J., Glass, M., Gelb, M. H. & Turecek, F. 2013. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *J Pediatr*, 163, 498-503.
92. Wittmann, J., Karg, E., Turi, S., Legnini, E., Wittmann, G., Giese, A. K., Lukas, J., Golnitz, U., Klingenhager, M., Bodamer, O., Muhl, A. & Rolfs, A. 2012. Newborn screening for lysosomal storage disorders in hungary. *JIMD rep*, 6, 117-25.
93. Gragnaniello, V., Burlina, A. P., Polo, G., Giuliani, A., Salviati, L., Duro, G., Cazzorla, C., Rubert, L., Maines, E., Germain, D. P. & Burlina, A. B. 2021. Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience. *Biomolecules*, 11, 27.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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®) Hartkapseln	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Kontinuierlich 1 Hartkapsel (123 mg) alle 2 Tage	182,5 ^a	1
Therapiealternativen (Enzymersatztherapie)				
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.	Kontinuierlich alle 2 Wochen 0,2 mg/kg	26,1 ^a	1
Agalsidase beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Kontinuierlich alle 2 Wochen 1 mg/kg	26,1 ^a	1
<p>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.</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p> <p>a: Es wurde jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>Hinweis: Die Wirkstoffe, die neben dem zu bewertenden Arzneimittel in der obigen Tabelle aufgeführt</p>				

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)
werden, sind Therapiealternativen in der Indikation, aber keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des 5. Kapitels § 6 VerfO G-BA [1], da aufgrund des Orphan Drug Status die Festlegung einer ZVT für Migalastat entfällt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Zielpopulation von Migalastat (Galafold®) sind Jugendliche ab einem Alter von 12 bis unter 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Es 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 [1]. In der vorliegenden Kostendarstellung werden neben den Kosten, die der GKV durch Migalastat entstehen, die Kosten der für die Versorgung relevanten Therapiealternativen der Enzyersatztherapien (ERT) Agalsidase alfa und Agalsidase beta zur Behandlung von Morbus Fabry dargestellt. Agalsidase alfa (Replagal®) ist „zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A-Mangel) angezeigt“ [2]. Agalsidase beta (Fabrazyme®) ist „für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet“ [3]. Demnach schließen beide Therapiealternativen das Anwendungsgebiet von Migalastat bei „Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis unter 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose“ ein [4].

Zu bewertendes Arzneimittel

Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von Migalastat (Galafold®) entnommen. Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Migalastat sieht eine Hartkapsel (123 mg) alle zwei Tage vor. Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen. Gemäß Fachinformation ist die Therapiedauer nicht beschränkt. Somit ergeben sich auf Grundlage der Dosierungsempfehlung 182,5 Behandlungen ($365 \text{ Tage} / 2 = 182,5 \text{ Behandlungen}$) pro Jahr [4].

Therapiealternativen

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 alfa (Replagal®) liegt bei 0,2 mg/kg Körpergewicht bei Anwendung einmal alle zwei Wochen durch eine intravenöse Infusion über einen Zeitraum von

40 Minuten [2]. Es ergeben sich folglich 26,1 Behandlungen pro Jahr (365 Tage/14 = 26,1 Behandlungen).

Die empfohlene Dosis für Agalsidase beta (Fabrazyme®) liegt bei 1,0 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion [3]. Es ergeben sich folglich ebenfalls 26,1 Behandlungen pro Jahr (365 Tage/14 = 26,1 Behandlungen).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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®) Hartkapseln	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A- Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Kontinuierlich 1 Hartkapsel (123 mg) alle 2 Tage	182,5 (182,5 x 1 = 182,5)
Therapiealternativen (Enzymersatztherapie)			
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.	Kontinuierlich alle 2 Wochen 0,2 mg/kg	26,1 (26,1 x 1 = 26,1)
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. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Kontinuierlich alle 2 Wochen 1 mg/kg	26,1 (26,1 x 1 = 26,1)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>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.</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p> <p>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 [1], da aufgrund des Orphan Drug Status die Festlegung einer ZVT für Migalastat entfällt.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-14: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Migalastat (Galafold®) Hartkapseln	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation	182,5 (365/2 = 182,5)	1 Hartkapsel (123 mg) alle 2 Tage	123 mg × 182,5 Behandlungstage/Jahr = 22.447,50 mg/Jahr

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	aufweisen.			
Therapiealternativen^a (Enzymersatztherapie)				
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.	26,1 (365/14 = 26,1)	<u>12 Jahre (Untergrenze)^b</u> : 3 DSTF á 3,5 mg = 10,50 mg <u>unter 16 Jahre (Obergrenze)^c</u> : 4 DSTF á 3,5 mg = 14,00 mg	<u>12 Jahre (Untergrenze)</u> : 10,50 mg x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 274,05 mg/Jahr (78,3 DSTF á 3,5 mg) <u>unter 16 Jahre (Obergrenze)</u> : 14,00 mg x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 365,40 mg/Jahr (104,4 DSTF á 3,5 mg)
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. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	26,1 (365/14 = 26,1)	<u>12 Jahre (Untergrenze)^b</u> : 1 DSTF á 35 mg + 3 DSTF á 5 mg = 50,00 mg <u>unter 16 Jahre (Obergrenze)^c</u> : 1 DSTF á 35 mg + 6 DSTF á 5 mg = 65,00 mg	<u>12 Jahre (Untergrenze)</u> : 50,00 mg x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 1 305,00 mg/Jahr (78,3 DSTF á 5 mg, 26,1 DSTF á 35 mg) <u>unter 16 Jahre (Obergrenze)</u> : 65,00 mg x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 1 696,50 mg/Jahr (156,6 DSTF á 5 mg, 26,1 DSTF á 35 mg)
<p>DSTF: Durchstechflasche; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p> <p>a: Die dargestellten Angaben zum Verbrauch sind inklusive Verwurf.</p> <p>b: Für die Berechnung der Untergrenze (12 Jahre) wurde ein Durchschnittsgewicht von 47,10 kg gemäß Mikrozensus 2017 angenommen [5].</p> <p>c: Für die Berechnung der Obergrenze (unter 16 Jahre) wurde ein Durchschnittsgewicht von 61,50 kg gemäß Mikrozensus 2017 angenommen [5].</p> <p>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 [1], da aufgrund des Orphan Drug Status die Festlegung einer ZVT für</p>				

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Migalastat entfällt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Für Migalastat (Galafold®) wird auf die in der Fachinformation zu Migalastat angegebene Dosierungsempfehlung zurückgegriffen. Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme von 123 mg alle zwei Tage beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 22 447,50 mg (123 mg x 182,5 Behandlungstage = 22 447,50 mg) [4].

Therapiealternativen

Die Therapiealternativen Agalsidase alfa (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) 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 wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017“ zugrunde gelegt [5]. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die weiblichen und männlichen Körpermaße nicht differenziert herangezogen wurden. Für die Berechnung der Untergrenze bei Jugendlichen von 12 Jahren wurde ein Durchschnittsgewicht von 47,10 kg herangezogen. Für die Berechnung der Obergrenze bei Jugendlichen unter 16 Jahre wurde ein Durchschnittsgewicht von 61,50 kg herangezogen.

Für Agalsidase alfa (Replagal®) ergibt sich bei einer Behandlung von 0,2 mg/kg alle zwei Wochen eine Dosierung von 9,42 mg (0,2 mg x 47,10 kg = 9,42 mg) als Untergrenze bei Jugendlichen ab 12 Jahren [2; 5]. Aufgrund der Wirkstärkeinheit pro Durchstechflasche von 3,50 mg entsteht somit ein Verbrauch von 10,50 mg mit Verwurf. Pro Gabe werden 3 Durchstechflaschen benötigt. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Agalsidase alfa an 26,1 Tagen (alle 2 Wochen) appliziert. Folglich werden 78,3 Durchstechflaschen (26,1 Behandlungstage/Jahr x 3 = 78,3 Durchstechflaschen) mit einem Verbrauch von 274,05 mg (10,50 mg x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 274,05 mg/Jahr) mit Verwurf benötigt.

Für Agalsidase alfa (Replagal®) ergibt sich bei einer Behandlung von 0,2 mg/kg alle zwei Wochen eine Dosierung von 12,30 mg ($0,2 \text{ mg} \times 61,50 \text{ kg} = 12,30 \text{ mg}$) als Obergrenze bei Jugendlichen unter 16 Jahren [2; 5]. Aufgrund der Wirkstärkeeinheit pro Durchstechflasche von 3,50 mg entsteht somit ein Verbrauch von 14,00 mg mit Verwurf. Pro Gabe werden 4 Durchstechflaschen benötigt. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Agalsidase alfa an 26,1 Tagen (alle 2 Wochen) appliziert. Folglich werden 104,4 Durchstechflaschen ($26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} \times 4 = 104,4 \text{ Durchstechflaschen}$) mit einem Verbrauch von 365,40 mg ($14,00 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} = 365,40 \text{ mg/Jahr}$) mit Verwurf benötigt.

Für Agalsidase beta (Fabrazyme®) ergibt sich bei einer Behandlung von 1 mg/kg alle zwei Wochen eine Dosierung von 47,10 mg ($1 \text{ mg} \times 47,10 \text{ kg} = 47,10 \text{ mg}$) als Untergrenze bei Jugendlichen ab 12 Jahren [3; 5]. Aufgrund der zwei möglichen Wirkstärkeeinheiten pro Durchstechflasche von 5 mg und 35 mg liegt der wirtschaftlichste Verbrauch je Anwendung bei 50,00 mg mit Verwurf. Pro Gabe werden somit 3 Durchstechflaschen á 5 mg und 1 Durchstechflasche á 35 mg benötigt. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Agalsidase beta an 26,1 Tagen (alle 2 Wochen) appliziert. Folglich werden 78,3 Durchstechflaschen á 5 mg ($26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} \times 3 = 78,3 \text{ Durchstechflaschen}$) mit einem Verbrauch von 391,50 mg mit Verwurf ($3 \times 5 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} = 391,50 \text{ mg/Jahr}$) und 26,1 Durchstechflaschen á 35 mg ($26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} \times 1 = 26,1 \text{ Durchstechflaschen}$) mit einem Verbrauch von 913,50 mg mit Verwurf ($35 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} = 913,50 \text{ mg/Jahr}$) benötigt. Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 1 305,00 mg mit Verwurf je Behandlungsjahr.

Für Agalsidase beta (Fabrazyme®) ergibt sich bei einer Behandlung von 1 mg/kg alle zwei Wochen eine Dosierung von 61,50 mg ($1 \text{ mg} \times 61,50 \text{ kg} = 61,50 \text{ mg}$) als Obergrenze bei Jugendlichen unter 16 Jahren [3; 5]. Aufgrund der zwei möglichen Wirkstärkeeinheiten pro Durchstechflasche von 5 mg und 35 mg liegt der wirtschaftlichste Verbrauch je Anwendung bei 65,00 mg mit Verwurf. Pro Gabe werden somit 6 Durchstechflaschen á 5 mg und 1 Durchstechflasche á 35 mg benötigt. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Agalsidase beta an 26,1 Tagen (alle 2 Wochen) appliziert. Folglich werden 156,6 Durchstechflaschen á 5 mg ($26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} \times 6 = 156,6 \text{ Durchstechflaschen}$) mit einem Verbrauch von 783,00 mg mit Verwurf ($6 \times 5 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} = 783,00 \text{ mg/Jahr}$) und 26,1 Durchstechflaschen á 35 mg ($26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} \times 1 = 26,1 \text{ Durchstechflaschen}$) mit einem Verbrauch von 913,50 mg mit Verwurf ($35 \text{ mg} \times 26,1 \text{ Behandlungstage/Jahr} = 913,50 \text{ mg/Jahr}$) benötigt. Daraus ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 1 696,50 mg mit Verwurf je Behandlungsjahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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®) (123 mg; 14 Stück) Hartkapseln	18.768,61 € (PZN: 11605338)	18.766,84 € [1,77 € ^a]
Therapiealternativen (Enzymersatztherapie)		
Agalsidase alfa (Replagal®) (3,5 mg; 10 Stück) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	25.942,27 € (PZN: 03123269)	24.462,21 € [1,77 € ^a ; 1.478,29 € ^b]
Agalsidase beta (Fabrazyme®) (5 mg; 5 Stück) (35 mg; 10 Stück) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.702,74 € (PZN: 12471437) 51.706,17 € (PZN: 01593350)	3.487,31 € [1,77 € ^a ; 210,88 € ^b ; 2,78 € ^c] 48.713,04 € [1,77 € ^a ; 2.952,37 € ^b ; 38,99 € ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<p>Abkürzungen: mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag) b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerabschlag) c: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 15.07.2021 [6]</p> <p>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 [1], da aufgrund des Orphan Drug Status die Festlegung einer ZVT für Migalastat entfällt.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der Therapiealternativen wurden der LAUER-TAXE[®] mit Stand vom 15.07.2021 entnommen [6]. Dargestellt wurden die wirtschaftlichsten Packungsgrößen, die für die gemäß Fachinformation angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind.

Die Angaben der Kosten pro Packung des jeweiligen AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle 3-15 errechnet worden:

- Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 SGB V
- Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V

Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, wurden jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 1,77 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V, sowie, wenn zutreffend, der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % und das Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V in Übereinstimmung mit der LAUER-TAXE[®], abgezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für das zu bewertende Arzneimittel Migalastat (Galafold[®]) beträgt der Apothekenverkaufspreis 18.768,61 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet. Der Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V fällt nicht an.

- Apothekenverkaufspreis für Migalastat (Galafold[®]) = 18.768,61 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 18.766,84 €

Therapiealternativen

Für die Therapiealternative Agalsidase alfa (Replagal[®]) beträgt der Apothekenverkaufspreis 25.942,27 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis, sowie der Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Agalsidase alfa (Replagal[®]) = 25.942,27 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 1.478,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 24.462,21 €

Für die Therapiealternative Agalsidase beta (Fabrazyme[®]) beträgt der Apothekenverkaufspreis für die 5 mg Wirkstärke 3.702,74 € und für die 35 mg Wirkstärke 51.706,17 € pro Packung inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Für die Berechnung der GKV-relevanten Arzneimittelpreise wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis, sowie der Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 und der Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V angerechnet.

5 mg

- Apothekenverkaufspreis für Agalsidase beta (Fabrazyme[®]) = 3.702,74 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €

- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 210,88 €
- Abzüglich Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V = 2,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3.487,31 €

35 mg

- Apothekenverkaufspreis für Agalsidase beta (Fabrazyme®) = 51.706,17 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V = 2.952,37 €
- Abzüglich Preismoratoriumsrabatt gemäß § 130a Abs. 3a SGB V = 38,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 48.713,04 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 Fachinformation 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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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®) Hartkapseln	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Therapiealternativen (Enzymersatztherapie)				
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.	Infusion: intravenös GOP 02100	1	26,1
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. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Infusion: intravenös GOP 02100	1	26,1
<p>Abkürzungen: GLA: Galaktosidase; GOP: Gebührenordnungsposition; kg: Kilogramm</p> <p>a: Die in der Fachinformation von Migalastat aufgeführten ärztlichen Leistungen finden auch regelmäßig bei nicht behandelten Morbus Fabry Patienten statt und sind daher nicht unter "zusätzliche GKV-Leistungen" darzustellen. Zu diesen Leistungen zählen: die Untersuchung des GLA-Gens, Überprüfung der Nierenfunktion, Überprüfung echokardiographischer Parameter sowie die Überprüfung biochemischer Marker [4; 7].</p> <p>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 [1], da aufgrund des Orphan Drug Status die Festlegung einer ZVT für Migalastat entfällt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Zielpopulation von Migalastat (Galafold®) sind Jugendliche ab einem Alter von 12 bis unter 16 Jahren, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation des *GLA*-Gens aufweisen (international als *amenable* Mutation bezeichnet). Gemäß Fachinformation von Migalastat sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich, die über das Maß der üblichen Behandlung hinaus gehen [4].

Therapiealternativen

Für die beiden Therapiealternativen Agalsidase alfa (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) ist die Herstellung einer Infusionslösung erforderlich. Demnach ist durch den Arzt die GOP 02100 „Infusion: intravenös“ je Behandlungstag berechnungsfähig. Hieraus sind sowohl für Agalsidase alfa als auch für Agalsidase beta 26,1 Infusionen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr berechnungsfähig (1 x 26,1 Behandlungstage = 26,1 zusätzliche GKV-Leistungen) [2; 3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP: 02100 Infusion: intravenös	7,45 €
Abkürzung: GOP: Gebührenordnungsposition	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der jeweiligen Fachinformation von Agalsidase alfa (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) entnommen [2; 3]. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog 3. Quartal 2021 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 01.07.2021) [8].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Migalastat (Galafold®) Hartkapseln	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Therapiealternativen (Enzymersatztherapie)			
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.	Infusion: intravenös GOP: 02100	194,45 € (7,45 € x 26,1 Leistungen)
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. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Infusion: intravenös GOP: 02100	194,45 € (7,45 € x 26,1 Leistungen)
Abkürzung: GOP: Gebührenordnungsposition 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 [1], da aufgrund des Orphan Drug Status die Festlegung einer ZVT für Migalastat entfällt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Migalastat (Galafold®)	Jugendliche ab einem Alter von 12 – < 16 Jahren (≥ 45 kg) mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	244.639,16 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	244.639,16 €
Therapiealternativen (Enzymersatztherapie)					
Agalsidase alfa (Replagal®)	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α-Galactosidase A Mangel) angezeigt.	Untergrenze (ab 12 Jahre): 191.539,10 € Obergrenze (unter 16 Jahre): 255.385,47 €	194,45 €	Nicht zutreffend	Untergrenze (ab 12 Jahre): 191.733,55 € Obergrenze (unter 16 Jahre): 255.579,92 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Agalsidase beta (Fabrazyme®)	Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Untergrenze (ab 12 Jahre): 181.752,30 € Obergrenze (unter 16 Jahre): 236.363,58 €	194,45 €	Nicht zutreffend	Untergrenze (ab 12 Jahre): 181.946,75 € Obergrenze (unter 16 Jahre): 236.558,03 €
<p>Abkürzung: kg: Kilogramm</p> <p>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 VerO G-BA [1], da aufgrund des Orphan Drug Status die Festlegung einer ZVT für Migalastat entfällt.</p> <p>Berechnungsschritte der Kosten [9]</p>					

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 jugendliche Patienten mit bestätigter Diagnose eines Morbus Fabry in der ambulanten Versorgung mit einer Enzyersatztherapie (Agalsidase alfa und Agalsidase beta) behandelt. Der AOK Arzneiverordnungs-Report aus den Jahren 2018 (mit Daten aus 2017) [10] und 2019 (mit Daten aus 2018) [11] zeigt, dass Agalsidase alfa den höchsten Marktanteil hält und der absolute Verbrauch dieses Wirkstoffs anstieg (Tabelle 3-20). Diese

Angaben gelten jedoch nicht spezifisch für Jugendliche, die von der Indikationserweiterung erfasst sind, sondern beziehen sich auf alle Morbus Fabry-Patienten – unabhängig vom Alter.

Tabelle 3-20: Verordnete DDD der Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Fabry

Arzneimittel	Verordnete DDD	
	Daten für das Jahr 2017 [10]	Daten für das Jahr 2018 [11]
Agalsidase alfa	147 000	149 500
Agalsidase beta	keine Angabe	41 500
Migalastat	keine Angabe	34 100

Abkürzung: DDD: Defined Daily Dose

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 [4]. Zu den in Abschnitt 6.1 der Fachinformationen genannten sonstigen Bestandteilen gehören:

Kapselinhalt:

- Vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Magnesiumstearat

Kapselhülle:

- Gelatine
- Titandioxid (E171)
- Indigocarmin (E132)

Drucktinte:

- Schellack
- Eisen (II, III)-oxid
- Kaliumhydroxid

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

In der Studie AT1001-020 brach kein Patient die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. 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 für Fabrazyme® z. B. mindestens 3 Stunden in Anspruch nimmt [3]. Da die Einnahme von Migalastat als Hartkapsel durch den Patienten selbst im häuslichen Setting erfolgt, ist ebenfalls von einer primär ambulanten Versorgung auszugehen.

Patientenpräferenzen

Jugendlichen Patienten mit Morbus Fabry steht bisher nur die Enzymersatztherapie als Behandlungsoption zur Verfügung, die in Form einer Infusion verabreicht wird. Diese Darreichungsform kann jedoch, wie in Abschnitt 3.2.2 erläutert, 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 3-21). Laut dieser 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 oder ihren Alltagstätigkeiten nachzugehen. 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 [12].

Tabelle 3-21: Erfahrungen der Morbus Fabry-Patienten mit der ERT

	UK	US	Kanada
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 zu Hause	95	32	95
% Orale Prämedikation in Kombination mit ERT	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

	UK	US	Kanada
% Patienten, die nach ERT nicht in der Lage waren, am Tag der Infusion wieder zur Arbeit zurückzukehren	39	37	24
% mit Unterbrechungen (≥ 2 ERT-Infusionen ausgelassen)	20	54	13
Abkürzungen: ERT: Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie; N: Anzahl der Patienten in der Population			

Quelle: [12]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Migalastat nach Markteinführung eine potentiell präferierte Therapiealternative auch für jugendliche Morbus Fabry-Patienten darstellt (Abschnitt 3.2.3). Die orale Applikationsform im Vergleich zu einer Infusion oder Injektion bringt für junge Patienten und ihre Betreuungspersonen eine Zeitersparnis mit sich, indem Anfahrten zu spezialisierten Zentren sowie Infusions- und Wartezeiten entfallen. Aufgrund der Belastungen durch eine ERT und potenzieller Nebenwirkungen kann vermutet werden, dass neu diagnostizierte Patienten bei gleicher Wirksamkeit und einem guten Sicherheitsprofil 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 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Für die Angaben in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 wurden folgende Quellen herangezogen:

- Fachinformation Migalastat (Galafold®) [4]
- Fachinformation Agalsidase alfa (Replagal®) [2]
- Fachinformation Agalsidase beta (Fabrazyme®) [3]
- Verfahrensordnung des G-BA [1]
- Lauer-Taxe Online 4.0 [6]
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017 (Größe in m, Gewicht in kg) [5]
- EBM-Katalog [8]
- AOK Arzneiverordnungs-Reporte [10; 11]
- Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Request for accelerated assessment) [12]

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. Gemeinsamer Bundesausschuss 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft getreten am 3. August 2021. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2568/VerfO_2021-04-01_iK-2021-08-03.pdf.
2. Shire Human Genetic Therapies AB Fachinformation Replagal® 1 mg/ml - Stand: November 2020.
3. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Fabrazyme® 35 mg - Stand: Juni 2021.
4. Amicus Therapeutics Europe Limited 2021. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: 23.07.2021.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2018. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017 (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Stand 01.08.2018. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=77806471&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=99999999&p_ityp=H&p_fid=.
6. Lauer-Fischer GmbH 2021 15.07.2021. LAUER TAXE® Online 4.0 [Online]. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am 20.07.2021].
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2013. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/134.

8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2021.
9. Amicus Therapeutics 2021. Berechnungsschritte der Kosten.
10. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. 2018. *Arzneiverordnungs-Report 2018*, Springer.
11. Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W.-D. & Klauber, J. 2019. *Arzneiverordnungs-Report 2019*, Springer.
12. Amicus Therapeutics 2015. Request for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Fachinformation des Arzneimittels entnommen [1].

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 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 (ERT) vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema ist 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit.

Vergessene Dosis

Galafold sollte nicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist vom Patienten die vergessene Dosis Galafold nur dann einzunehmen, wenn seit der normalen Einnahmezeit höchstens 12 Stunden vergangen sind. Sind seit der normalen Einnahmezeit mehr als 12 Stunden vergangen, ist vom Patienten die Einnahme von Galafold am nächsten geplanten Dosierungstag zu der entsprechenden Uhrzeit gemäß dem Dosierungsschema „jeden zweiten Tag“ fortzusetzen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

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

Niereninsuffizienz

Galafold wird bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine geschätzte GFR 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).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre und ≥ 45 kg 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder < 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galafold bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Galafold-Aufnahme verringert sich durch die Einnahme mit Nahrungsmitteln um ca. 40 %. Daher sind mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold keine Nahrungsmittel zu sich zu nehmen, was einem Nüchternsein von mindestens 4 Stunden entspricht. In diesem Zeitraum kann der Patient klare Flüssigkeiten einschließlich kohlenensäurehaltiger Getränke zu sich nehmen. 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. Die Kapseln dürfen nicht zerteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

123-mg-Migalastat-Kapseln sind nicht für Kinder (≥ 12 Jahren) mit einem Gewicht von weniger als 45 kg bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

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 Untersuchungen 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).

Begrenztes Datenmaterial deutet darauf hin, dass die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Migalastat und einer Infusion einer Standard-Enzymersatztherapie zu einer bis um das 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.

4.5 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/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 bei schwangeren Frauen. Bei Kaninchen wurde nur bei maternal toxischen Dosierungen Entwicklungstoxizität 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 ausgeschieden wird. Es wurde jedoch gezeigt, dass Migalastat in die Milch von Ratten ausgeschieden wird. Deshalb kann das Risiko einer Migalastat-Exposition für das gestillte Kind 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 muss der Nutzen des Stillens für das Kind in Relation zum Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Galafold auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Unter allen beurteilten Dosierungen wurde bei männlichen Ratten eine vorübergehende und vollständig reversible Infertilität 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). Migalastat beeinflusste nicht die Fertilität weiblicher Ratten.

4.7 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerzen, die bei ungefähr 10 % der Patienten, die Galafold erhielten, auftraten.

Tabellarische Auflistung 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 3-22: Nebenwirkungen unter Galafold

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 Stuhldrang Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen Myalgie Schiefhals Schmerzen in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit Schmerzen
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinkinasekonzentration im Blut, Gewichtszunahme

Jugendliche

Die Sicherheitsbeurteilung bei Jugendlichen basiert auf einmonatigen Sicherheitsdaten aus der offenen Studie AT1001-020 (12 bis < 16 Jahre) bei Teilnehmern, die dasselbe

Dosierungsschema erhielt wie Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf diesen Daten ist bei Jugendlichen die gleiche Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen zu erwarten.

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.

4.9 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.

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

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 [2].

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) [3].

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.

3.4.4 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 folgenden Angaben sind dem EPAR entnommen [4].

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Fehlende Wirksamkeit bei Patienten ohne <i>amenable</i> Mutation	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1; • Gebrauchsinformation Abschnitt 1; • <i>Amenable</i> Mutationen sind in Abschnitt 5.1 gelistet; <i>amenable</i> und <i>non-amenable</i> Mutationen sind auf der Website, die in 	Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: <ul style="list-style-type: none"> • Keine. Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • AT1001-030 (Patienten-Register)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Abschnitt 5.1 referenziert wird, gelistet.</p> <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben der Fach- und Gebrauchsinformation:</p> <p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p>	
Unfruchtbarkeit beim Mann (reversibel)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3; • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben der Fach- und Gebrauchsinformation:</p> <p>Keine.</p>	<p>Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>AT1001-030 (Patienten-Register)</p>
Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6; • Gebrauchsinformation Abschnitt 2; • Empfehlung, Galafold nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption verwenden, anzuwenden, wurde in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgenommen; • Empfehlung bezüglich der Beendigung des Stillens oder der Therapie mit Galafold ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und 	<p>Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>AT1001-030 (Patienten-Register)</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation beschrieben.</p> <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben der Fach- und Gebrauchsinformation:</p> <p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p>	
Anwendung bei Patienten > 74 Jahre	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2. <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben der Fach- und Gebrauchsinformation:</p> <p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p>	<p>Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>AT1001-030 (Patienten-Register)</p>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 mL/min/ 1,73 m ²)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2; • Empfehlung, Galafold nicht bei Patienten mit eGFR < 30 mL/min/1,73 m² anzuwenden, wurde in Abschnitt 4.2 und 4.4.der Fachinformation aufgenommen. <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben der Fach- und Gebrauchsinformation:</p> <p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p>	<p>Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>AT1001-030 (Patienten-Register)</p>
Langzeitanwendung (> 1 Jahr)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p>	<p>Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> Keine. <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben der Fach- und Gebrauchsinformation:</p> <p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p>	<p>Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine. <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>AT1001-030 (Patienten-Register)</p>
Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahre	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.8, 5.1, und 5.2. <p>Weitere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung neben der Fach- und Gebrauchsinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. 	<p>Routinepharmakovigilanzaktivitäten über das Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine. <p>Weitere Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> AT1001-030 (Patienten-Register) AT1001-020

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.

3.4.5 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.

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

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 Fachinformation des Arzneimittels [1]. Die Angaben zum Risk-Management-Plan sind dem EPAR entnommen [4].

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 Europe Limited 2021. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: 23.07.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. Migalastat: EPAR Anhang IIb - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. Migalastat: EPAR Anhang IV - Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.
4. European Medicines Agency (EMA) 2021. Assessment report - Migalastat.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja / nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die in der Fachinformation aufgezeigten ärztlichen Leistungen finden auch regelmäßig bei nicht behandelten Morbus Fabry Patienten statt und werden daher nicht in Tabelle 3-24 dargestellt [1; 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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. Amicus Therapeutics Europe Limited 2021. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: 23.07.2021.