

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Migalastat (Galafold®)*

Amicus Therapeutics GmbH

### **Modul 3A**

*Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit  
Morbus Fabry*

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

Stand: 15.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
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 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	36
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	79
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	80

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Merkmale und Symptome von Morbus Fabry .....	16
Tabelle 3-2: Mögliche Differenzial- und/oder Fehldiagnosen .....	22
Tabelle 3-3: Eingeschlossene Quellen für Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry .....	29
Tabelle 3-4: Korrektur der Geburtsprävalenz .....	31
Tabelle 3-5: Inzidenz von Morbus Fabry .....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-7: Berechnung der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-9: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry in Deutschland .....	37
Tabelle 3-10: Suchstrategie der Update-Recherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry in Deutschland.....	39
Tabelle 3-11: Im Volltext gesichtete Quellen zur Epidemiologie des Morbus Fabry .....	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	63
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-20: Erfahrungen der Morbus Fabry-Patienten mit der ERT .....	67
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen unter Galafold.....	74
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	77
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der laufenden und geplanten Pharmakovigilanzaktivitäten .....	77

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 79

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Vererbung des Morbus Fabry Gens .....	15
Abbildung 3-2: Abbau von GL-3 in den Lysosomen bei Gesunden (A) und bei Patienten mit Morbus Fabry (B) .....	16
Abbildung 3-3: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Fabry .....	23
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry .....	38
Abbildung 3-5: Flussdiagramm der Update-Recherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry .....	40

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti Drug Antibodies
AVP	Apothekenverkaufspreis
DGfN	Deutschen Gesellschaft für Nephrologie
DGHNO	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	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler
DGPP	Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Päaudiologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DSTF	Durchstechflasche
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzymersatztherapie
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL-3	Globotriaosylceramid
<i>GLA</i> -Gen	$\alpha$ -Galaktosidase A-Gen
GOP	Gebührenordnungsposition
IgG	Immunglobulin G
IRR	infusionsbedingte Reaktionen
IU	International Unit
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
max	Maximum

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MELAS Syndrom	Syndrom mit Mitochondrialer Enzephalomyopathie, Lactatazidose und schlaganfallähnliche Episoden
min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
PEG	Polyethylenglycol
PZN	Pharmazentralnummer
QST	quantitative sensorische Testung
SGB	Sozialgesetzbuch
SNG	Schweizerische Neurologische Gesellschaft
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**Anmerkung:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

### 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.*

Migalastat ist zugelassen für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen [1].

Amicus Therapeutics GmbH erbringt den Nachweis zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Enzymersatztherapie (ERT), die zwei Wirkstoffe beinhaltet: Agalsidase alfa und Agalsidase beta.

### 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 zur zVT mit dem G-BA 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.*

Gemäß Kapitel 5, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA sind für die Bestimmung der zVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen [2]:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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.

**Zu 1): Zulassung im Anwendungsgebiet**

Zugelassene Arzneimittel in der vorliegenden Indikation sind:

- Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) [3]
- Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) [4]
- Pegunigalsidase alfa (Elfabrio<sup>®</sup>) [5]

**Zu 2): Erbringbarkeit durch die GKV (nicht-medikamentöse Behandlung)**

Nicht angezeigt.

**Zu 3): Bewertung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA**

Es liegen Nutzenbewertungen des G-BA in der vorliegenden Indikation vor.

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Morbus Fabry), Vorgangsnummer 2016-06-01-D-225 mit Beschluss veröffentlicht BAnz AT 28.12.2016 B3 am 01.12.2016

Ausmaß der Zusatznutzens: nicht quantifizierbar [6]

- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Fabry, 12 bis < 16 Jahre), Vorgangsnummer 2021-09-01-D-727 mit Beschluss veröffentlicht BAnz AT 16.03.2022 B4 am 17.02.2022

Ausmaß der Zusatznutzens: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt [7].

**Zu 4): Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse**

Die aktuelle deutsche S1-Leitlinie für die Diagnose und Behandlung von Morbus Fabry empfiehlt die intravenöse ERT und bei geeigneter genetischer Variante die orale Chaperontherapie mit dem Wirkstoff Migalastat als zugelassene Behandlungskonzepte [8].

Seit 2001 ist mit der ERT eine kausale Behandlungsoption verfügbar, um den Mangel bzw. Funktionsverlust der  $\alpha$ -Galaktosidase A zu kompensieren. Das gentechnologisch hergestellte  $\alpha$ -Galaktosidase A-Enzym wird bei der ERT alle 14 Tage intravenös infundiert.

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

- Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>): ohne Altersbeschränkung [3]

- Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>): Kinder ab 8 Jahren [4]
- Pegunigalsidase alfa (Elfabrio<sup>®</sup>): ohne Altersbeschränkung [5]

Die Therapie mit ERT ist nach gesicherter Diagnose eines Morbus Fabry und bei Vorliegen von therapiebedürftigen klinischen Symptomen bzw. ungünstiger Prognose frühzeitig einzusetzen. Die Indikation zur Migalastat-Therapie wird nach den gleichen Regeln gestellt wie die für die ERT [8]. Aufgrund der Zulassung der Pegunigalsidase alfa im Mai 2023 ist dieser Wirkstoff von der Empfehlung in der aktuellen Leitlinie mit Stand 2022 nicht erfasst und die klinische Erfahrung und Versorgung in Deutschland ist noch stark eingeschränkt, zumal das entsprechende Produkt aktuell noch keine Markteinführung erfahren hat. Aus diesem Grund wird Pegunigalsidase alfa nicht als in der Versorgung relevante zVT gesehen.

### 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 die aktuelle Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Fabry-Krankheit, das SGB V, die Verfahrensordnung des G-BA sowie die aktuellen Fachinformationen der Wirkstoffe als Quellen verwendet.

### 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. Amicus Therapeutics Europe Limited 2023. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: April 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 20. April 2022, in Kraft getreten am 22. Juli 2023.
3. Takeda Pharmaceuticals International AG 2022. Fachinformation Replagal<sup>®</sup> 1 mg/ml- Stand: August 2022.
4. Sanofi Aventis 2023. Fachinformation Fabrazyme<sup>®</sup> 35 mg Fabrazyme<sup>®</sup> 5 mg- Stand: Mai 2023.
5. European Medicines Agency (EMA) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Elfabrio - Stand Mai 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Morbus Fabry).

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Migalastat (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Fabry, 12 bis < 16 Jahre).
8. Üçeyler N. et al. 2022. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

## 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  $\alpha$ -Galaktosidase A beruht [1]. Eine Folge dieses Enzymmangels ist die unzureichende Metabolisierung und dadurch hervorgerufene Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) und verwandter Glycosphingolipide (Galabiosylceramide) [1; 2]. Klinisch stehen beim Morbus Fabry der Nierenfunktionsverlust, die Linksventrikuläre Hypertrophie, Schlaganfälle/transitorische ischämische Attacken (TIA) und Fabry-assoziierte Schmerzen im Vordergrund. Die Patienten können entweder mit einzelnen Symptomen (z. B. nur Schmerzen oder nur zerebrovaskuläre Störungen) oder mit mehreren Symptomen unterschiedlicher Schwere beeinträchtigt sein. Zu den klassischen Symptomen dieser Erkrankung zählen Fabry-assoziierte Schmerzen, Schweißsekretionsstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Tinnitus und Hörverlust [1]. Andere Manifestationen können kutaner (Angiokeratome), ophthalmologischer (Cornea verticillata), nephrologischer (Proteinurie, Nierenversagen), kardialer (Herzrhythmusstörungen, linksventrikuläre Hypertrophie [LVH]), vestibulärer und zerebrovaskulärer (transitorische ischämische Attacken (TIA), Schlaganfälle) Art sein [3; 4].

Morbus Fabry tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei die männlichen Patienten früher Symptome zeigen und somit in jungen Jahren häufiger klinische Symptome zeigen als weibliche Patienten [5]. 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 bei Symptombeginn [5-9]. Klassisch betroffen sind Jungen und Männer, bei denen keine oder kaum residuale Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A vorliegt. Im Vergleich weisen weibliche Patienten öfter einen leichteren Krankheitsverlauf auf, jedoch können Frauen ebenso wie Männer jeden Krankheitsschweregrad erreichen [1; 10]. Durchschnittlich sinkt die Lebenserwartung von unbehandelten männlichen Patienten um 20 Jahre und von unbehandelten weiblichen Patientinnen um 10 Jahre im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung [3; 4].

Bei Vorliegen typischer Symptome kann eine positive Familienanamnese auf Morbus Fabry hinweisen [11]. 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 Familienanamnese [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 [5]. Es kann zudem zu Fehldiagnosen wie z. B. Multipler Sklerose kommen. Eine falsche Diagnose (wie in Tabelle 3-2 beschrieben) und die daraus resultierende inadäquate Behandlung, kann für die Patienten folgeschwer sein und einen langen Leidensweg einleiten [14].

### **Genetik des Morbus Fabry**

Lysosomale  $\alpha$ -Galaktosidase A wird durch das  $\alpha$ -Galaktosidase A-Gen (*GLA*-Gen) kodiert. Das Gen befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms, in Position Xq22 und besteht aus sieben Exons, verteilt über 12436 Basenpaare. Die Erkrankung kann durch eine Vielzahl von Missense- oder Nonsense-Punktmutationen, Spleiß-Mutationen, Deletionen oder Insertionen verursacht werden. Es gibt über 965 bei Patienten dokumentierte pathogene Mutationen im *GLA*-Gen. Die meisten davon führen zu einer Fehlfaltung des Enzyms und direktem Abbau im endoplasmatischen Retikulum. Ein kompletter Funktionsverlust der  $\alpha$ -Galaktosidase A führt zu dem klassischen Phänotyp [3; 15-17].

Da sich das mutierte Gen auf dem X-Chromosom befindet, können erkrankte Väter das defekte Gen ausschließlich auf die Töchter, nicht aber auf die Söhne übertragen. Somit ist die Tochter eines erkrankten Vaters in jedem Fall Trägerin des defekten Gens. Ist hingegen nicht der Vater, sondern die Mutter Trägerin des mutierten Gens, hängt eine Erkrankung der Kinder davon ab, ob das gesunde oder das mutierte X-Chromosom vererbt wird. Folglich kann das defekte Gen auf beide Geschlechter gleichermaßen übertragen werden [3; 15]

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

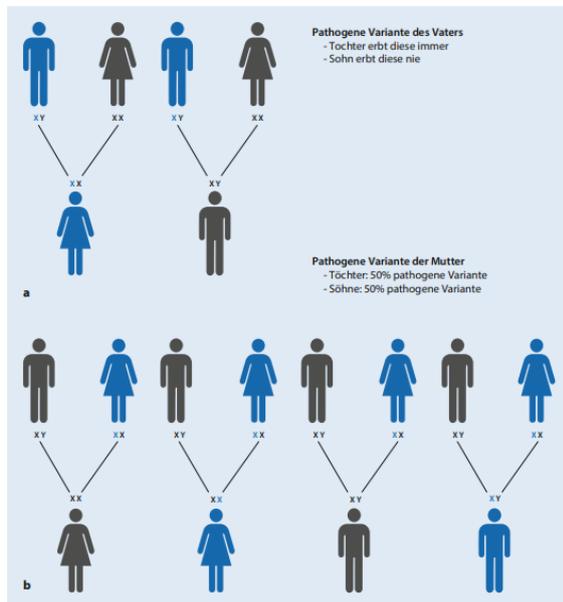


Abbildung 3-1: Vererbung des Morbus Fabry Gens

Quelle: [15]

### 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  $\alpha$ -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 [19] (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].

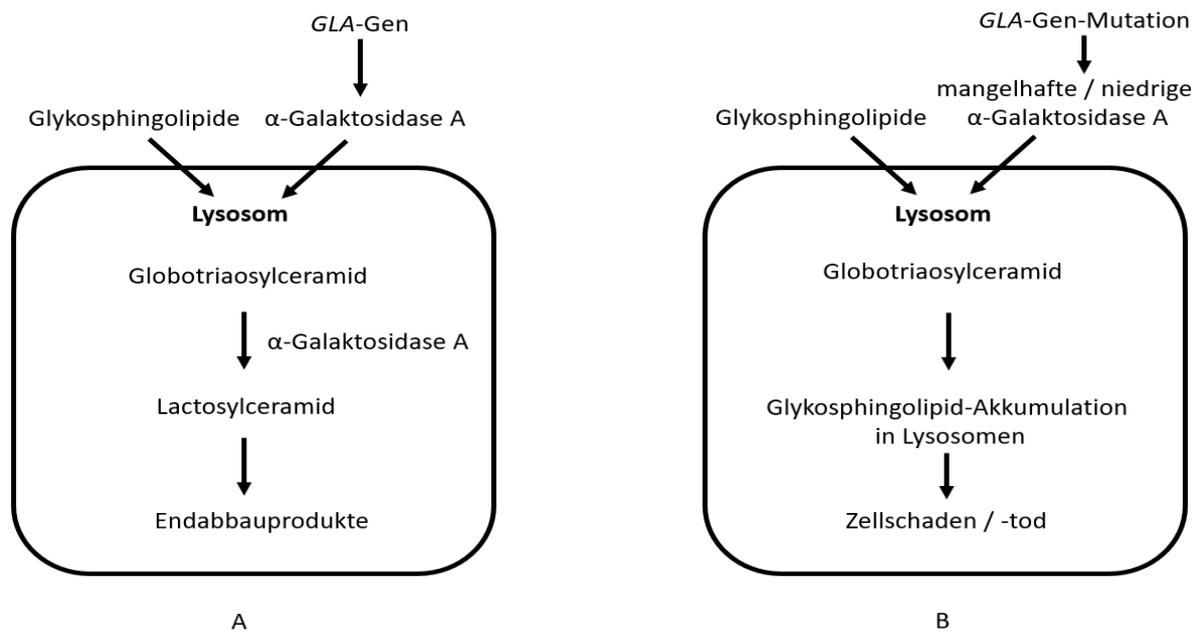


Abbildung 3-2: Abbau von GL-3 in den Lysosomen bei Gesunden (A) und bei Patienten mit Morbus Fabry (B)

Quelle: in Anlehnung an [16]

## Klinische Aspekte

### Verlauf der Erkrankung

Generell steigt die Zahl der beteiligten Organsysteme und der Schweregrad der Symptome progressiv mit dem Alter der Patienten [20; 21]. Die Zahl der beteiligten Systeme ist bei männlichen Patienten zumeist höher [21]. In der folgenden Tabelle 3-1 sind die Veränderungen der Merkmale und Symptome der Erkrankung in Abhängigkeit vom Alter dargestellt [1].

Tabelle 3-1: Merkmale und Symptome von Morbus Fabry

Typisches Alter	Mögliche Anzeichen
Kinder und Jugendliche ( $\leq 16$ Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erste renale und kardiale Auffälligkeiten (z. B. Mikroalbuminurie, Proteinurie, autonome kardiale Fehlregulation etwa mit abnormer Herzfrequenzvariabilität)</li> <li>• Fabry-assoziierte Schmerzen</li> <li>• Hitze- und/oder Kälteintoleranz</li> <li>• Dyshidrose (Hypohidrose, Anhidrose)</li> <li>• Dreh- und Schwankschwindel (akut und permanent)</li> <li>• wiederholte Hörstürze, Tinnitus</li> <li>• gastrointestinale Beschwerden, abdominale Schmerzen</li> <li>• Fatigue</li> <li>• ophthalmologische Auffälligkeiten (z. B. Cornea verticillata, asymptomatisch)</li> </ul>

Typisches Alter	Mögliche Anzeichen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiokeratome (asymptomatisch)</li> </ul>
Frühes Erwachsenenalter (17 – 30 Jahre)	Zusätzlich zu den o. g. Symptomen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niere: Proteinurie und fortschreitende Niereninsuffizienz</li> <li>• Herz: hypertrophe Kardiomyopathie, pathologische Bradykardien, chronotrope Inkompetenz, Arrhythmien</li> <li>• Zentralnervensystem (ZNS): TIA, Schlaganfall</li> <li>• ZNS: kognitive und affektive Symptome (z. B. Depression)</li> </ul>
Späteres Erwachsenenalter (> 30 Jahre)	Verschlimmerung der o. g. Symptome bis hin zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit</li> <li>• Herzinsuffizienz, Arrhythmie</li> <li>• Rezidivierende TIA und Schlaganfälle</li> </ul>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: [1]	

### **Haut**

Angiokeratome sind ein charakteristisches, häufig bereits in der Kindheit und bei 30 % der unter 16-Jährigen zu beobachtendes Merkmal der Erkrankung [2]. Die Angiokeratome treten meist in Gruppen auf und sind hyperkeratotische, rötlich-bräunliche Effloreszenzen von Stecknadelkopfgröße. Angiokeratome kommen bei männlichen Patienten häufiger vor als bei weiblichen. Typische betroffene Regionen sind Leiste, Gesäß, Periumbilikal, Skrotum und Oberschenkel. Weitere Manifestationsstellen für Angiokeratome sind Hände, Füße und Schleimhäute (z. B. die Mundschleimhaut) [1]. Manchmal sind Angiokeratome und Vortex-Keratopathie, falls vorhanden, die einzigen körperlich sichtbaren Befunde [22]. Andere Manifestationen an der Haut können Teleangiektasien, Lymphödeme oder Störungen der Schweißsekretion sein. Hypohidrose ist hier am häufigsten, Hyper- und Anhidrose sind seltener [1; 2; 23].

### **Schmerzen**

Schmerzen treten bei 60 – 80 % der betroffenen Patienten auf und sind im Alter von 9 – 10 Jahren [6] eines der frühesten Symptome von Morbus Fabry [3]. 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. Daneben können auch chronische Schmerzzustände auftreten. Sie sind durch brennende, stechende Schmerzen oder Gefühlsstörungen in den Händen oder Füßen (Akroparästhesien) gekennzeichnet. Bei etwa 11 % der Patienten kommt es zu einer Abnahme der Schmerzen im 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].

Die im Zusammenhang mit Morbus Fabry auftretenden Schmerzen können den Alltag von Patienten stark einschränken und beeinflussen die Lebensqualität negativ [24].

### ***Gastrointestinale Beschwerden***

Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten leiden an gastrointestinalen Beschwerden [14]. Gastrointestinale Beschwerden können bereits im Kindesalter beginnen und unter Umständen erstes oder auch alleiniges Symptom der Erkrankung sein. Diese scheinen bei Männern prävalenter zu sein als bei Frauen und in jungen Jahren häufiger zu sein als im späteren Leben [25]. 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 %) [26].

### ***Augen***

Charakteristisch und kennzeichnend für die Krankheit sind die ophthalmologischen Manifestationen in Form von Hornhauttrübungen (Cornea verticillata). Diese stellen die häufigsten und frühesten Zeichen von Morbus Fabry im ophthalmologischen Bereich dar. Veränderungen der Cornea lassen sich mit der Spaltlampe erkennen [1-3] und sind schon pränatal nachweisbar [2; 27]. Sie treten bei etwa 75 % der Frauen und 90 % der Männer mit Morbus Fabry auf [2; 28].

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

In der Regel kommt es durch ophthalmologische Veränderungen nicht zur Beeinträchtigung des Sehvermögens, jedoch wurden akute Sehverschlechterungen sekundär bei unilateraler Okklusion der zentralen Netzhautarterie beobachtet [1; 2; 16; 28].

Anteriore und vor allem posteriore subkapsuläre Linsentrübungen als sog. Fabry-Katarakt werden zwar als ein erkrankungsspezifisches Zeichen angesehen, treten aber auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen (z. B. Mannosidose) auf [1; 16; 28].

### ***Ohren***

Eine 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 [30-32].

Tinnitus ist ein frühes und häufiges Symptom von Morbus Fabry. Er 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. Der Schweregrad korreliert mit dem Krankheitsverlauf [30].

Bei vielen Patienten kann neben dem Hörverlust und Tinnitus das Vestibularorgan geschädigt sein. Diese Manifestation ist besonders beim männlichen Geschlecht und im fortgeschrittenen Alter zu beobachten [31].

### ***Herz/Gefäßsystem***

$\alpha$ -Galaktosidase A-Defizite können metabolische Konsequenzen für alle kardialen Strukturen haben, einschließlich Myokard, Reizleitungssystem und Herzklappen [21; 33]. Etwas mehr als

50 % aller Patienten zeigten mit Morbus Fabry bereits im Alter von durchschnittlich 36 Jahren eine kardiale Beteiligung [33]. Kardiale Symptome können bereits im Kindesalter auftreten. Einige Patienten sind asymptomatisch, obwohl sich bereits GL-3 in Kardiomyozyten und Endothelzellen der Arterien und Kapillaren abgelagert hat [34].

Typische kardiale Befunde sind:

- Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) (meist konzentrische Form) [33; 35]
- intramyokardiale Fibrose [36; 37]
- prominenter Papillarmuskel [1]
- EKG-Veränderungen mit kurzer P-Welle und PR-Intervall, Zunahme der QRS-Breite und Repolarisationsstörungen [38]
- Herzrhythmusstörungen (häufiger im Alter) [39]
- Klappendysfunktion (Mitralklappe, Aortenklappe) [37]

Die LVH ist der führende Befund bei Patienten mit Morbus Fabry [1]. LVH kommt bei etwa 52 % der Männer und 38 % der Frauen vor. Bei beiden Geschlechtern steigt die Prävalenz der LVH mit zunehmendem Alter an [35]. Die Anwesenheit von LVH ist mit einer deutlich erhöhten Frequenz von kardialen Symptomen, Arrhythmien und Herzklappenerkrankungen assoziiert [33].

Im Laufe der Zeit kann die Herzerkrankung zu Herzversagen, Myokardinfarkt oder lebensbedrohlichen Arrhythmien führen [40].

### ***Niere***

Eine chronische Nierenerkrankung mit einem progressiven Verlust der Nierenfunktion, oft in Kombination mit einer Proteinurie, ist ein wichtiges Anzeichen einer Fabry-Nephropathie [41; 42].

Eine Nierenerkrankung mit abnehmender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) ist bereits im Kindesalter beschrieben [43]. Das früheste Zeichen einer klinisch relevanten Nieren-Beteiligung ist die Proteinurie, die sich bereits bei 10 % aller Kinder mit Morbus Fabry unter 18 Jahren nachweisen lässt [1; 2]. Die Anzeichen einer Nierenerkrankung treten 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 [44-46].

Die Fabry-Nephropathie wird in drei klinische Phasen unterteilt. Wie die meisten Aspekte von Morbus Fabry verschlechtert sich die Nierenfunktion mit steigendem Alter [2; 3]. Die erste Phase tritt in der Kindheit oder Jugend auf. Sie ist durch glomeruläre Hyperfiltration gekennzeichnet. Die zweite Phase wird durch Proteinurie, Lipidurie oder andere Nierenfunktionsstörungen charakterisiert. Die dritte Phase wird durch schwere Niereninsuffizienz und mit Beteiligung der Gefäß-, Herz- und zerebralen Systeme definiert

[47]. Unbehandelt endet die Nephropathie in terminaler Niereninsuffizienz zumeist in der fünften Lebensdekade [3; 44].

In Studien wurde beschrieben, dass Morbus Fabry Patienten mit einer bereits reduzierten GFR einen höheren jährlichen Verlust der Nierenfunktionsleistung haben [48]. Zudem wurde die GFR bei Studieneinschluss als prognostischer Marker für den weiteren Nierenfunktionsverlust sowie für Morbus Fabry assoziierte klinische Ereignisse beschrieben [49; 50].

### **ZNS**

Einer frühen peripheren Neuropathie folgen oft zerebrovaskuläre Komplikationen im Erwachsenenalter. Anzeichen und Symptome variieren und sind in ihrer Ausprägung mild bis schwer. Häufige Symptome sind z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, TIA, ischämische Schlaganfälle und vaskuläre Demenz [3; 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 [51]. Morbus Fabry-Patienten haben ein 5,5 – 12,2-faches Schlaganfallrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (einschließlich Kindern) [51; 52]. Etwa 25 % der Patienten erleiden im Krankheitsverlauf ein zerebrovaskuläres Ereignis (mittleres Alter bei Männern 34 Jahre, bei Frauen 54 Jahre) [53].

Bei jungen Patienten mit einem Schlaganfall sollte Morbus Fabry stets ausgeschlossen werden [1]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 zeigt, dass Morbus Fabry der Grund für 1 % aller Schlaganfälle und für 3 – 5 % aller Schlaganfälle ungeklärter Ursache in allen Altersgruppen ist [54].

Magnetresonanztomographie (MRT)-Ergebnisse sind wertvoll für die Erkennung der ZNS-Anomalien, das Verständnis der Krankheitsmechanismen und die Prognose. Einige der neurologischen Merkmale von Morbus Fabry werden von zerebrovaskulären Läsionen, einem Ergebnis der multifokalen Beteiligung der kleinen Blutgefäße, verursacht [3]. Nieren und Herzerkrankungen treten häufig zusammen mit einer zerebrovaskulären Erkrankung auf und können im weiteren Krankheitsverlauf zu neurologischen Behinderungen und Schlaganfall prädisponieren [3; 54; 55].

### **Sonstige Beschwerden**

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

- Depressionen

Im Kontrast zu Patienten ohne Morbus Fabry ist die Prävalenz von Depressionen bei Männern höher als bei Frauen. Je stärker die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Erkrankungssymptome (z. B. Akroparästhesien oder Anhidrose) ist, desto häufiger treten Depressionen auf [56].

- Verminderte Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten mit Morbus Fabry ist im Vergleich zur Normalbevölkerung vermindert. Oft geht eine sehr späte Diagnose mit vermeidbaren Konsequenzen einher. Die Größenordnung ist vergleichbar mit der Minderung der Lebensqualität bei Patienten mit schwerer Hämophilie [57].

- Atemwegsstörungen wie z. B. Atemnot, Husten, Keuchen [3; 58].
- Osteopenie und Osteoporose im Bereich von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals [3; 59].
- milde periphere Zytopenie und Anämie [3; 58].

### **Diagnosestellung**

Die Diagnosestellung bei Morbus Fabry gestaltet sich oftmals schwierig, da die Symptome sehr unterschiedlich sein können und es daher schwierig ist, allgemeine klinische Symptome dieser sehr seltenen Krankheit zuzuordnen [60]. Viele Patienten mit Morbus Fabry weisen eine lange Historie von Konsultationen mehrerer verschiedener Fachärzte und häufig falschen Diagnosen auf (siehe auch Tabelle 3-2) [23]. Insgesamt dauert es im Schnitt 10 Jahre vom ersten Symptom bis zur richtigen Diagnose des Morbus Fabry [60]. Eine in Deutschland durchgeführte telefonische Querschnittserhebung aller Patienten mit einer bestätigten Diagnose von Morbus Fabry gab die mediane Zeit bis zur Diagnose sogar mit 21 Jahren an [61].

Bei Symptomen mit einem Verdacht auf Morbus Fabry wird eine Familienanamnese durchgeführt. Dabei wird darauf geachtet, ob die Erkrankung bzw. mit ihr vereinbare Symptome bereits in der Familie aufgetreten ist oder ob es unklare Todesfälle in der Familie gab. Bei Verdacht auf Morbus Fabry wird die Diagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten durch enzymatische und/oder molekulargenetische Untersuchung gestellt [1].

Zur Diagnosestellung bei Männern wird die  $\alpha$ -Galaktosidase A-Aktivität im Plasma, in Leukozyten oder Trockenblut bestimmt. Bei einer pathologisch reduzierten  $\alpha$ -Galaktosidase A-Aktivität liegt ein Morbus Fabry vor. Zur Diagnosesicherung wird eine molekulargenetische Untersuchung des gesamten *GLA*-Gens durchgeführt [1].

Bei Frauen liefert der Enzymaktivitätstest oft falsch-negative Ergebnisse. Nur bei etwa 10 % der Frauen mit Morbus Fabry liegt der  $\alpha$ -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].

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

Organ(system)	Symptome bei Morbus Fabry	Mögliche Differenzial- und / oder Fehldiagnosen
Haut	Angiokeratome	Fucosidose, Sialidose, N-Acetylgalactosamin-Mangel, akrale pseudolymphomatöse Angiokeratome des Kindes
	Hypohidrose / Anhidrose	Horner-Syndrom, Therapie mit Topiramid, Acetylcholin-Intoxikation
	Hyperhidrose	primär fokale Hyperhidrose
	Lymphödeme	chronisch venöse Insuffizienz, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
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
	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 erythematosus, hämolytisch-urämisches Syndrom, Gicht, Amyloidose, Diabetes mellitus, Schönlein-Henoch-Nephritis
ZNS	TIA, Apoplex, Läsionen	Atherosklerose, Multiple Sklerose, Mitochondriopathien, zerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit

Organ(system)	Symptome bei Morbus Fabry	Mögliche Differenzial- und / oder Fehldiagnosen
	weißer Substanz	subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: [2]		

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].

Das Screening von Personen mit einer Familienanamnese von Morbus Fabry oder Neugeborenen-Screening-Programme sind die einzigen Möglichkeiten, um Patienten zu identifizieren, bevor sie Symptome entwickeln. Ein Screening kann auch bei Hochrisikopopulationen mit einem der folgenden Symptome angezeigt sein: chronisch rezidivierende Schmerzen bei Kindern, früher Schlaganfall, hypertrophe Kardiomyopathie unbekannter Ursache, Proteinurie oder chronische Nierenerkrankung, unklare rezidivierende gastrointestinale Beschwerden [3].

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

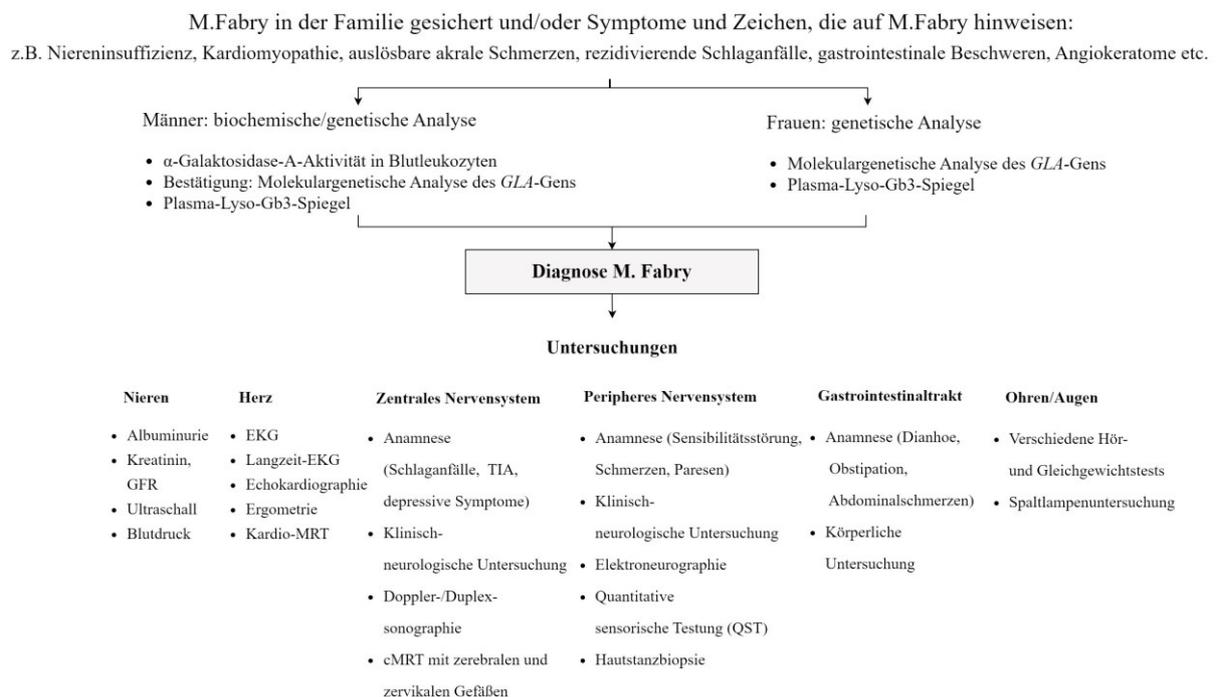


Abbildung 3-3: Algorithmus für die Diagnose von Morbus Fabry

Quelle: adaptiert nach [1]

## Prognose

Die Fabry-Erkrankung ist durch eine schwere multisystemische Beteiligung gekennzeichnet, die bei den betroffenen Männern und Frauen zu schwerem Organversagen und frühzeitigem Tod führt [4]. Lebensbedrohliche Komplikationen begrenzen die Lebenserwartung von unbehandelten Männern und Frauen auf etwa 50 bzw. 70 Jahre [62].

Laut historischen Analysen galt Nierenversagen als die häufigste Todesursache von Morbus Fabry-Patienten, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen. Hingegen zeigt eine aktuelle Studie mit 42 Patienten aus den Jahren 2001 – 2007, dass kardiovaskuläre Ereignisse die primäre Todesursache waren (34 % der Männer und 57 % der Frauen). Im gleichen Zeitraum starben hingegen nur 3 Patienten (7 %) an einer Nierenerkrankung. Diese Entwicklung kann möglicherweise auf eine verbesserte klinische Versorgung, einen besseren Zugang zur Dialyse und ein verbessertes Bluthochdruck-Management zurückgeführt werden. Da die meisten Todesfälle vor 2001 auf Nierenerkrankungen zurückzuführen waren, deuten die Daten auch darauf hin, dass die ERT zu einer Veränderung der relativen Bedeutung von Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Morbus Fabry beigetragen hat [4; 17].

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 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.*

Da die Erkrankung eine hohe klinische Variabilität aufweist und mehrere Organsysteme betrifft, erfordern die Diagnose und die Behandlung eine enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachdisziplinen und dies spiegelt sich auch bei der Leitlinienentwicklung wider. Die interdisziplinäre S1-Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DNG) wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO), der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie (DGPK), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG), und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) erstellt [1]. Die Leitlinie

betont die Notwendigkeit einer frühen und sicheren Diagnose und von wirksamen, sicheren und evidenzbasierten Therapien zur Behandlung von Morbus Fabry.

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

### **Behandlungsoption Enzyersatztherapie (ERT)**

Seit 2001 steht Patienten mit Morbus Fabry die ERT als Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen dieser Therapie wird dem Patienten eine rekombinante  $\alpha$ -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 [1; 63].

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

- Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>): ohne Altersbeschränkung
- Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>): Kinder ab 8 Jahren
- Pegunigalsidase alfa (Elfabrio<sup>®</sup>): ohne Altersbeschränkung

Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte Protein  $\alpha$ -Galaktosidase A [64].

Agalsidase beta ist eine rekombinante Form der humanen  $\alpha$ -Galaktosidase A, die mittels 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  $\alpha$ -Galaktosidase A identisch [65].

Seit Mai 2023 ist zusätzlich Pegunigalsidase alfa zugelassen. Pegunigalsidase alfa ist ein kovalentes Konjugat von prh- $\alpha$ -GAL-A mit Macrogol (Polyethylenglycol, PEG). Pegunigalsidase alfa wird in Tabakzellen (*Nicotiana tabacum* BY-2-Zellen) mit rekombinanter DNA-Technologie hergestellt [66].

Die ERT wird lebenslang, alle zwei Wochen in Form einer intravenösen Infusion, durchgeführt. Die Fachinformation von Replagal<sup>®</sup> in der empfohlenen Dosierung von 0,2 mg/ml empfiehlt eine Infusionszeit von 40 Minuten [64]. Die tatsächliche Infusionsdauer variiert und ist patientenindividuell. Pro Kilogramm Körpergewicht wird 1 mg Fabrazyme<sup>®</sup> als Infusionslösung empfohlen. Laut Fachinformation können initial 15 mg pro Stunde verabreicht werden [65]. Dies führt bei einem Durchschnittsgewicht von 70 kg eines Erwachsenen zu einer

Infusionszeit von ca. 4,5 Stunden mit möglicher Verkürzung bei wiederholt guter Verträglichkeit auf bis zu 1,5 Stunden.

### ***Limitationen der ERT***

Insgesamt liegen nur wenige Daten aus Placebo-kontrollierten Studien vor [1; 67]. Die klinische Anwendung der ERT ist zum Teil durch die geringe biologische Verteilung, eine hohe Verlustrate durch Aufnahme in die bei Morbus Fabry nicht betroffene Leber, die kurze Halbwertszeit und die immunogenen Reaktionen nach i. v. Verabreichung eingeschränkt [68; 69].

Jedes rekombinant verabreichte Protein kann bei Patienten eine Immunogenitätsreaktion hervorrufen. Diese Bildung von Immunglobulin G (IgG)-Antikörpern ist beim einzelnen Patienten nicht vorhersagbar. Unter Replagal® wurden bei 24 % der männlichen Patienten IgG-Antikörperreaktionen beobachtet [64], unter Fabrazyme® zeigten sich geschlechtsunabhängig bei 73 % der Patienten Anti Drug Antibodies (ADA) [70]. Neutralisierende ADAs scheinen die therapeutische Wirksamkeit bei betroffenen männlichen Patienten zu verringern und das Fortschreiten der Krankheit trotz ERT zu vermitteln [70; 71]. Darüber hinaus können Kreuzreaktionen mit anaphylaktischem Schock auftreten [72].

Eine häufige Nebenwirkung bei ERT sind die infusionsbedingten Reaktionen (IRR). In klinischen Studien mit Fabrazyme® trat bei 67 % der Patienten mindestens eine IRR auf. Die häufigsten IRR sind Fieber und Schüttelfrost. Anaphylaktische Reaktionen wurden ebenfalls berichtet [65]. 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. 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 [64]. Diese IRR können bei einem Teil der betroffenen Patienten eine Vorbehandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika und / oder Kortikosteroiden erfordern [64; 65]. Die Mehrheit dieser IRR kann auf die Bildung von IgG-Antikörpern und / oder Komplementaktivierung zurückgeführt werden [65].

Die verfügbare Evidenz über die langfristige Wirksamkeit der ERT bei Morbus Fabry ist begrenzt. Bei Männern mit klassischem Morbus Fabry, fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung, Proteinurie und begleitender (unbehandelter) Hypertonie sind die Behandlungseffekte geringer [1]. Unter ERT konnte keine eindeutige Verbesserung der Albuminurie/Proteinurie nachgewiesen werden. In einer Studie wurde die langfristige Wirksamkeit der ERT bei 19 koreanischen Fabry-Patienten untersucht, die 8,1 ± 2,2 Jahre lang eine ERT erhielten (Spanne: 5,3 – 10,5 Jahre). Diese Analyse führte zu der Schlussfolgerung, dass die ERT zwar wirksam zur Verringerung der LVH beiträgt, die Wirkung der Behandlung bei Patienten mit irreversiblen Organschäden jedoch begrenzt ist. Es wurde berichtet, dass die Rate des Rückgangs der eGFR bei Patienten mit höherer Proteinurie (> 1 g pro Tag) vor der ERT signifikant höherer war, was einer signifikanten Nierenprogression trotz ERT entsprach [73]. Darüber hinaus hat eine neuere Studie gezeigt, dass die Umstellung von Agalsidase alfa

auf Agalsidase beta zu einer verbesserten biochemischen Reaktion (Lyso-Gb3-Rückgang), aber nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion führte [74].

Die lebenslange Infusionsbehandlung kann den Krankheitsprozess nicht umkehren oder unerwünschte Folgen, wie späteres Nierenversagen, komplett verhindern. Auch ist die Wirksamkeit bei Patienten, die bereits eine Fibrose entwickelt haben, geringer [75]. Aufgrund der regelmäßigen intravenösen Infusionen müssen behandelnde Ärzte und Patienten zudem zwischen einem peripheren Katheter oder einem zentralen Port entscheiden [76]. 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 bei der Arbeit sowie Anfahrtskosten für den Weg in die Klinik für den einzelnen Patienten nicht zu vernachlässigen [77]. Insgesamt stellen die Darreichungsform und die Häufigkeit der Infusionen eine erhebliche Belastung für den Gesundheitsdienstleister, den Patienten, deren Familie und die Gesellschaft dar [77].

### **Behandlungsoption Migalastat**

Migalastat (Galafold®) ist eine weitere Behandlungsoption, die in Deutschland seit 2016 – zunächst für Patienten ab 16 Jahren und seit 2021 auch für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen ist. Migalastat ist indiziert zur Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Migalastat ist ein oral einzunehmendes pharmakologisches Chaperon („Faltungshelfer“) mit Wirkung auf das körpereigene Enzym  $\alpha$ -Galaktosidase A [78].

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  $\alpha$ -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“). Demgegenüber wird ERT vorzugsweise in der Leber und der Milz aufgenommen, die bei Morbus Fabry nicht betroffen sind [69]. Darüber hinaus bietet die orale Einnahme von Migalastat an jedem zweiten Tag eine konsistentere  $\alpha$ -Gal A-Aktivität in den Lysosomen und ähnelt so eher der natürlichen Enzymfunktion als die intravenöse Gabe von ERT jede zweite Woche [79].

Migalastat wird in der deutschen S1-Leitlinie empfohlen: *„eine Empfehlung zur Behandlung von PatientInnen ausgesprochen werden, bei denen sogenannte amenable Varianten (d. h. Varianten, bei denen ein Ansprechen auf Migalastat in einem In-vitro-Testsystem nachgewiesen wurde) vorliegen.“* [1].

Die Leitlinie führt weiter aus:

- Migalastat zeigt gute Verträglichkeit: *„Die Chaperontherapie scheint eine gute Verträglichkeit zu haben.“*

- Keine Antikörperbildung: „Es ist von keiner Antikörperbildung gegen Migalastat auszugehen“

Im Mausmodell wurde die Gewebsverteilung von Migalastat und Agalsidase beta untersucht. Anhand von Plasmawerten von Migalastat und Agalsidase beta wurden zudem die jeweiligen Gewebskonzentration von der Maus in den Menschen extrapoliert. Die Analysen zeigen, dass Migalastat auch Zellkompartimente erreicht, die im Rahmen einer ERT nicht gut erreicht werden [69].

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 so früh wie möglich einzudämmen. Patienten mit Morbus Fabry steht mit Migalastat eine erprobte Therapieoption zur Verfügung, durch die Einschränkungen der ERT, wie z. B. die intravenöse Gabe, die IRR sowie jegliche Immunogenitätsreaktionen, umgangen und die Prognose 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.*

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 von Morbus Fabry wurde bereits am 19.07.2021 eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt (siehe auch Abschnitt 3.2.5). Diese Recherche ist am 15.05.2023 aktualisiert worden. Es konnten keine zusätzlichen relevanten Quellen identifizieren werden. 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 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 3-3).

Die durch ein Neugeborenencreening ermittelte Prävalenz liegt bedeutend höher als bei Studien, in denen die Prävalenz anhand der Anzahl prä- und/oder postnataler Morbus Fabry-Diagnosen berechnet wurde. Beim Screening, wie beispielweise dem Neugeborenencreening von Stoffwechselstörungen, wird auf Genotyp bzw. Enzymmangel getestet. Diese Daten spiegeln a priori Laborbefunde von dem Zeitpunkt der Probenahme symptomfreier Säuglinge wider. Infolgedessen ist bei Populationen aus Neugeborenencreenings immer noch unbekannt, ob alle positiv Identifizierten zukünftig tatsächlich von der Erkrankung betroffen sein werden bzw. behandlungsbedürftige Symptome entwickeln und wirklich eine Behandlung erhalten. Dementsprechend scheinen die Angaben aus Neugeborenencreenings nicht die reale Behandlungssituation der Morbus Fabry-Erkrankung in Deutschland widerzuspiegeln und werden daher nicht berücksichtigt (siehe auch Tabelle 3-11)

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

Quelle	Land / Region	Erhebungsmethode	(Geburts-) Prävalenz	Prävalenz / 100 000 Personen	Bezugszeitraum
<b>Brennan et al. 2013</b> [80]	England	Kaskadentest (Genom Datenbanken, Stammbäume)	1 : 49 000	<b>2,04</b>	1981 – 2011
Koto et al. 2021 [81]	Japan	Umfrage unter 504 medizinischen Instituten	1,25 : 100 000	1,25	2018 – 2019
Meikle et al. 1999 [82]	Australien	Auswertung von Patientendaten aus Kliniken	1 : 117 000	0,85	keine Angaben
Orphanet Report 01/2022 [83]	Europa	Geburtsprävalenz	0,22 : 100 000	0,22	keine Angaben
<b>Pinto et al. 2004</b> [84]	Portugal	Auswertung von Patientenakten	0,12 : 100 000	<b>0,12</b>	1982 – 2001
Poorthuis et al. 1999 [85]	Niederlande	Auswertung von Patientendaten aus Kliniken	0,42 : 100 000	0,42	1970 – 1996
Tsuboi et al. 2012 [86]	Japan	Specified Disease Treatment Research Program	0,25 : 100 000	0,25	2003 – 2008
<b>fett gedruckt:</b> zur weiteren Berechnung verwendete Quellen					

Wie in Tabelle 3-3 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. 10 Jahre und bei Frauen ca. 20 Jahre betragen.
- Das Risiko einer falschen Diagnose ist bei 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 klinisch betroffen sind als Frauen. In der Studie von Tsuboi *et al.* (2012) 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 [86]. Die Studie von Poorthuis *et al.* (1999) gibt zudem eine Prävalenz von 0,42 pro 100 000 Lebendgeburten für männliche Patienten an [85], jedoch beruht diese Angabe auf nur 27 diagnostizierten männlichen Morbus Fabry-Patienten. 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 Dossiers durchgeführten systematischen Literaturrecherche und der zusätzlichen Hand- und Schneeballsuche ergibt sich eine geschätzte Prävalenzspanne von 0,12 – 2,04 pro 100 000 Personen (siehe Tabelle 3-3). Für die Schätzung der Zielpopulation wurde als obere Prävalenzgrenze die Studie von Brennan *et al.* (2013) herangezogen [80] und als untere Prävalenzgrenze die Zahl aus der Studie von Pinto

*et al.* (2004) verwendet [84]. Da Letztere 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:

$Prävalenz = Geburtsprävalenz \times (Lebenserwartung \text{ des Patienten} / \text{Allgemeine Lebenserwartung der Bevölkerung})$  [83].

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

Tabelle 3-4: Korrektur der Geburtsprävalenz

Korrektur der Geburtsprävalenz von 0,12 (Pinto <i>et al.</i> 2004) [84])	Prävalenz = Geburtsprävalenz x (Lebenserwartung des Patienten / Allgemeine Lebenserwartung der Bevölkerung)					
	Prävalenzberechnung aus der Geburtsprävalenz (untere Grenze)	Anzahl <sup>1</sup>	Anteil (%)	Lebenserwartung <sup>2</sup>	Einschränkung der Lebenserwartung <sup>3</sup>	Lebenserwartung Patienten mit Morbus Fabry
<b>Männer</b>	41 458 000	49	78,54	20	58,54	0,0440
<b>Frauen</b>	42 785 000	51	83,38	10	73,38	0,0536
<b>Gesamt</b>	84 243 000					0,0977
<sup>1</sup> Quelle: [87] <sup>2</sup> Quelle: [88] <sup>3</sup> Quelle: [1]						<b>Gesamt gerundet: 0,1</b>

Aus der 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 (78,54 Jahre) und Frauen (83,38 Jahre) in Deutschland [88] ergibt sich eine mittlere Lebenserwartung von 58,54 Jahren für Männer und 73,38 Jahren von Frauen. In Anbetracht dessen, dass der Anteil von Frauen in der Bevölkerung höher ist als der der Männer (51 zu 49 %), ergibt sich hieraus eine Prävalenz von 0,10 pro 100 000 Personen als untere Grenze (siehe Tabelle 3-4). Folglich reduziert sich die geschätzte Prävalenz für Deutschland auf eine Spanne von 0,10 – 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 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 (78,54 Jahre) und Frauen (83,38 Jahre) in Deutschland [88] ergibt sich eine mittlere Erkrankungsdauer von 52,0 Jahren für Männer und 62,9 Jahren von Frauen (siehe Tabelle 3-5). 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 – 2,04 pro 100 000 Personen und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von neudiagnostizierten Morbus Fabry-Patienten von ca. 52,0 Jahren für Männer und ca. 62,9 Jahren für Frauen, wird die Inzidenz wie folgt berechnet:

$$\text{Inzidenz} = \text{Prävalenz} / \text{Erkrankungsdauer}$$

Für die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr kann bei Männern von 0,0019 – 0,0392 Fällen und bei Frauen von 0,0016 – 0,0324 Fällen pro 100 000 Personen ausgegangen werden. Daraus ergibt sich eine Inzidenzspanne von 0,0016 – 0,0392 Fällen pro 100 000 Personen. Für Deutschland mit 84 243 000 Einwohnern zum Stand 31.12.2022 [87] ergibt sich eine geschätzte Spanne von 2 – 34 Morbus Fabry-Neuerkrankungen pro Jahr (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz von Morbus Fabry

	Lebenserwartung <sup>1</sup> (Jahre)	mittleres Manifestationsalter <sup>2</sup> (Jahre)	Einschränkung der Lebenserwartung durch die Erkrankung <sup>2</sup> (Jahre)	Erkrankungsdauer (Jahre) <sup>a</sup>	Inzidenz des Morbus Fabry pro 100 000 Personen pro Jahr <sup>b</sup>	
					min.	max.
<b>Jungen / Männer</b>	78,54	6,5	20	52,0	0,0019	<b>0,0392</b>
<b>Mädchen / Frauen</b>	83,38	10,5	10	62,9	<b>0,0016</b>	0,0324
<b>Neuerkrankungen in Deutschland<sup>3</sup> (auf ganze Zahlen aufgerundet)</b>					2	34
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet <b>fett gedruckt:</b> zur Berechnung verwendete Zahlen <sup>a</sup> Berechnungsweg: Erkrankungsdauer = Lebenserwartung - Manifestationsalter - Einschränkung der Lebenserwartung durch die Erkrankung <sup>b</sup> Berechnungsweg: Inzidenz = Prävalenz / Erkrankungsdauer <sup>1</sup> Stand: 2019 – 2021 [88] <sup>2</sup> Quelle: [1] <sup>3</sup> Bevölkerung Deutschland [87]						

*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 3-6 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Migalastat (Galafold®)	21 – 523	19 – 458
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Zielpopulation umfasst die deutsche Bevölkerung ab 12 Jahren mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

Die untere Prävalenzgrenze für Patienten mit Morbus Fabry basiert auf den Angaben der Geburtsprävalenz aus der Studie von Pinto *et al.* [84] und wurde auf die Prävalenz in der Bevölkerung ab 12 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. Für die Obergrenze wurde die Prävalenzangabe aus Brennan *et al.* [80] verwendet (siehe Tabelle 3-3). Die durchgeführten Berechnungsschritte sind in der Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Bezogen auf die deutsche Bevölkerung ab 12 Jahren von 75 387 000 im Jahr 2022 [87] errechnet sich eine geschätzte Spanne der Morbus Fabry-Patienten von 76 – 1 538 Patienten. Im Jahr 2022 waren in Deutschland insgesamt 73 629 888 Personen gesetzlich krankenversichert [89]. Somit liegt der Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei rund 87,4 %.

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 [90]. 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 21 -523 Morbus Fabry-Patienten ab 12 Jahren mit *amenable* Mutation in Deutschland. Unter Berücksichtigung des Anteils der Personen in der GKV umfasste die Zielpopulation in der GKV mit Morbus Fabry und *amenable* Mutation 19 – 458 Patienten.

Bei diesen Berechnungen wurde vernachlässigt, dass Migalastat bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweisen, nicht empfohlen wird. Zudem ist Migalastat nicht für Kinder ( $\geq 12$  Jahren) mit einem Gewicht von weniger als 45 kg bestimmt [78].

Tabelle 3-7: Berechnung der Zielpopulation

Berechnungsschritte	Anzahl (n) oder Anteil (%)	Prävalenz / Personen	
		min.	max.
Bevölkerung gesamt (2022) <sup>1</sup>	84 243 000		
Bevölkerung ab 12 Jahren (2022) <sup>2</sup>	75 387 000		
GKV-Versicherte gesamt (2022) <sup>3</sup>	73 629 888		
Anteil GKV-Versicherte	87,4 %		
GKV-Versicherte ab 12 Jahren	65 889 586		
Prävalenz Morbus Fabry pro 100 000 Personen		0,10	2,04
Patienten mit Morbus Fabry ab 12 Jahren		76	1 538
<b>Patienten mit Morbus Fabry mit <i>amenable</i> Mutationen ab 12 Jahren in Deutschland (31 % <i>amenable</i> Mutationen<sup>4</sup> +/- 10 % Unsicherheit)</b>	28 – 34 %	<b>21</b>	<b>523</b>
<b>Patienten ab 12 Jahren in der GKV mit Morbus Fabry <i>amenable</i> Mutation</b>	87,4 %	<b>19</b>	<b>458</b>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. 1 Bevölkerung Deutschland 2022 [87] 2 Bevölkerung ab 12 Jahren in Deutschland 2022 [87] 3 GKV-Versicherte Jahresdurchschnitt 2022 [89] 4 Anteil <i>amenable</i> Mutationen [90] Berechnungsschritte der Zielpopulation [91]			

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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®)	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	nicht belegt	19 – 458
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

### 3.2.5 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 3-9 dargestellt. In Tabelle 3-10 findet sich die Suchstrategie der Update-Recherche. Zudem erfolgte eine zeitlich nicht eingeschränkte Handsuche in öffentlich zugänglichen Quellen und Berichten.

Tabelle 3-9: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry in Deutschland

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	19.07.2021	
<b>Zeitsegment</b>	ab dem Jahr 2010	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>Zeile</b>	<b>Suche</b>	<b>Treffer</b>
#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.

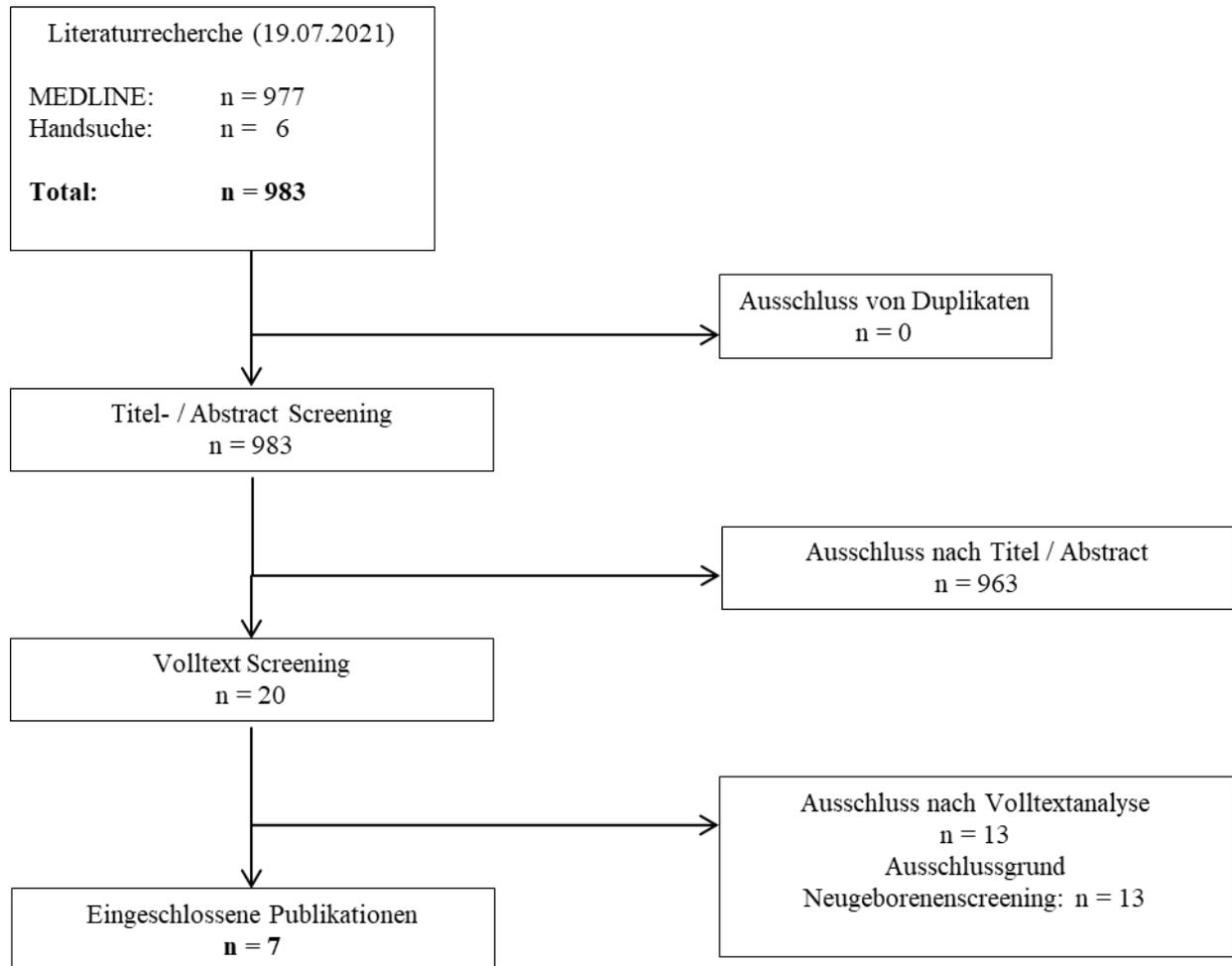


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry

Tabelle 3-10: Suchstrategie der Update-Recherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry in Deutschland

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.05.2023	
Zeitsegment	ab 19.07.2021	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Fabry Disease[Mesh] or fabry[Title/Abstract]	9902
#2	Epidemiology[Mesh] or epidemiolog*[Title/Abstract] or Epidemiologic Studies[Mesh]	3510352
#3	Prevalence[Mesh] or prevalen*[Title/Abstract]	1038342
#4	Incidence[Mesh] or inciden*[Title/Abstract]	1172077
#5	Registries[mesh] or regist*[Title/Abstract]	575932
#6	Cohort Studies[Mesh] or cohort-stud*[Title/Abstract]	2563088
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	5199954
#8	#1 and #7	1567
#9	(#8) and (("2021/07/19"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]))	181

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank lieferte ein Ergebnis von insgesamt 181 Publikationen. 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 zwei. Diese Publikationen wurden anhand ihres Volltextes individuell gesichtet. Dabei wurden beide Treffer aufgrund der in Tabelle 3-11 aufgeführten Kriterien ausgeschlossen. Insgesamt erfüllte aus der Update-Recherche keine Veröffentlichung die Einschlusskriterien. Abbildung 3-5 gibt den Prozess der Filterung der Update-Recherche wieder.

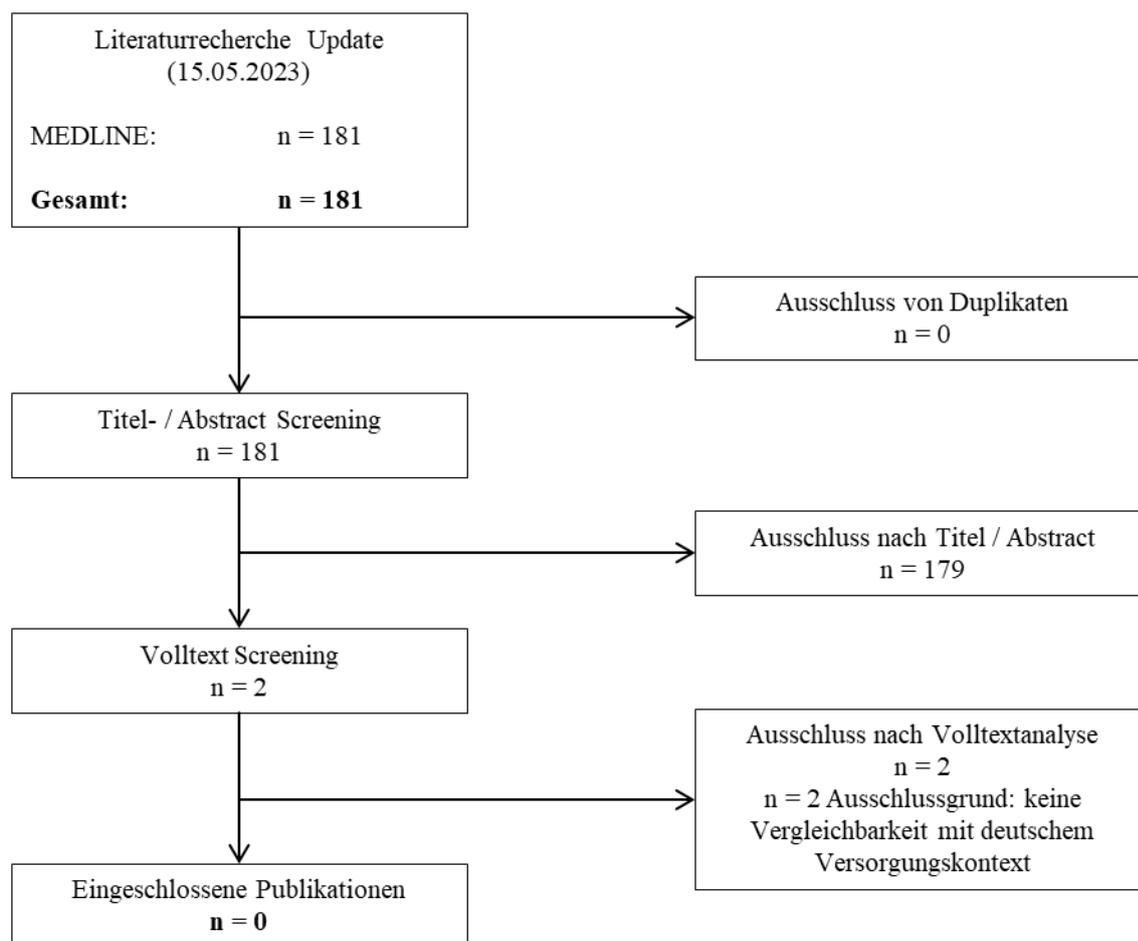


Abbildung 3-5: Flussdiagramm der Update-Recherche zur Epidemiologie des Morbus Fabry

Insgesamt wurden durch die initiale Recherche (Abbildung 3-4) und durch das Update der Recherche (Abbildung 3-5) 7 Publikationen eingeschlossen und 15 Publikationen ausgeschlossen (Tabelle 3-11).

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

Quellen	Selektion <sup>1</sup>
Brennan & Parkes, 2013; Koto <i>et al.</i> , 2021; Meikle <i>et al.</i> , 1999; Orphanet, 2022; Pinto <i>et al.</i> , 2004; Poorthuis <i>et al.</i> , 1999; Tsuboi <i>et al.</i> , 2012 [80-86]	Eingeschlossen
Burlina <i>et al.</i> , 2018; Burton <i>et al.</i> , 2017; Cheng <i>et al.</i> 2022; Chin <i>et al.</i> 2022 Chien <i>et al.</i> , 2020; Colon <i>et al.</i> , 2017; Elliott <i>et al.</i> , 2016; Gragnaniello <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 [92-106]	Ausgeschlossen
<sup>1</sup> Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen: Keine epidemiologischen Angaben zum Morbus Fabry für Deutschland oder nicht auf Deutschland übertragbar oder Daten aus Neugeborenen Screenings.	

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 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. Üçeyler N. et al. 2022. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
2. Hoffmann, B. & Mayatepek, E. 2009. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. *Deutsches Ärzteblatt international*, 106, 440-7.
3. Germain, D. P. 2010. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 30.
4. Mehta, A., Clarke, J. T., Giugliani, R., Elliott, P., Linhart, A., Beck, M. & Sunder-Plassmann, G. 2009. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*, 46, 548-52.
5. Hopkin, R. J., Bissler, J., Banikazemi, M., Clarke, L., Eng, C. M., Germain, D. P., Lemay, R., Tylki-Szymanska, A. & Wilcox, W. R. 2008. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatric Research*, 64, 550-5.
6. 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.
7. Gal, A. 2010. Molecular Genetics of Fabry Disease and Genotype–Phenotype Correlation. In: Elstein, D., Altarescu, G. & Beck, M. (eds.) *Fabry Disease*. Dordrecht: Springer Netherlands.
8. Oliveira, J. P. & Ferreira, S. 2019. Multiple phenotypic domains of Fabry disease and their relevance for establishing genotype- phenotype correlations. *The application of clinical genetics*, 12, 35-50.
9. Kusano, E., Saito, O., Akimoto, T. & Asano, Y. 2014. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clinical and experimental nephrology*, 18, 269-73.
10. Beck, M. & Cox, T. M. 2019. Comment: Why are females with Fabry disease affected? *Molecular genetics and metabolism reports*, 21, 100529.
11. Masson, C., Cissé, I., Simon, V., Insalaco, P. & Audran, M. 2004. Fabry disease: a review. *Joint Bone Spine*, 71, 381-3.
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. In: Mehta, A., Beck, M. & Sunder-Plassmann, G. (eds.) *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis Copyright © 2006, Oxford PharmaGenesis™.
14. Bischoff, A. 2015. Morbus Fabry: Häufig als Multiple Sklerose fehlinterpretiert. *Dtsch Arztebl International*, 112, A-343.
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. Beck, M., Ramaswami, U., Hernberg-Stähl, E., Hughes, D. A., Kampmann, C., Mehta, A. B., Nicholls, K., Niu, D. M., Pintos-Morell, G., Reisin, R., West, M. L., Schenk, J., Anagnostopoulou, C., Botha, J. & Giugliani, R. 2022. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet journal of rare diseases*, 17, 238.
18. Kirkegaard, T. 2013. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1, 385-404.
19. Bernstein, H. S., Bishop, D. F., Astrin, K. H., Kornreich, R., Eng, C. M., Sakuraba, H. & Desnick, R. J. 1989. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene. *The Journal of Clinical Investigation*, 83, 1390-9.
20. Laney, D. A., Peck, D. S., Atherton, A. M., Manwaring, L. P., Christensen, K. M., Shankar, S. P., Grange, D. K., Wilcox, W. R. & Hopkin, R. J. 2015. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 17, 323-30.
21. 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.
22. 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.
23. Mahmud, H. M. 2014. Fabry's disease--a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64, 189-94.
24. Burand, A. J., Jr. & Stucky, C. L. 2021. Fabry disease pain: patient and preclinical parallels. *Pain*, 162, 1305-21.
25. Caputo, F., Lungaro, L., Galdi, A., Zoli, E., Giancola, F., Caio, G., De Giorgio, R. & Zoli, G. 2021. Gastrointestinal Involvement in Anderson-Fabry Disease: A Narrative Review. *International journal of environmental research and public health*, 18.

26. Hoffmann, B., Schwarz, M., Mehta, A. & Keshav, S. 2007. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 5, 1447-53.
27. Tsutsumi, A., Uchida, Y., Kanai, T., Tsutsumi, O., Satoh, K. & Sakamoto, S. 1984. Corneal findings in a foetus with Fabry's disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 62, 923-31.
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. *The British journal of ophthalmology*, 91, 210-4.
30. 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.
31. 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.
32. Ries, M., Kim, H. J., Zalewski, C. K., Mastroianni, M. A., Moore, D. F., Brady, R. O., Dambrosia, J. M., Schiffmann, R. & Brewer, C. C. 2007. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain : a journal of neurology*, 130, 143-50.
33. 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.
34. Nagueh, S. F. 2014. Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Circulation*, 130, 1081-90.
35. 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 (Oslo, Norway : 1992)*, 97, 463-9.
36. Weidemann, F. & Reiser, M. 2019. Fabry Disease: Cardiomyopathy Staging\*. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12, 1684-5.
37. Weidemann, F., Niemann, M., Breunig, F., Herrmann, S., Beer, M., Störk, S., Voelker, W., Ertl, G., Wanner, C. & Strotmann, J. 2009. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*, 119, 524-9.

38. Namdar, M., Steffel, J., Vidovic, M., Brunckhorst, C. B., Holzmeister, J., Lüscher, T. F., Jenni, R. & Duru, F. 2011. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart (British Cardiac Society)*, 97, 485-90.
39. Weidemann, F., Maier, S. K., Störk, S., Brunner, T., Liu, D., Hu, K., Seydelmann, N., Schneider, A., Becher, J., Canan-Kühl, S., Blaschke, D., Bijmens, B., Ertl, G., Wanner, C. & Nordbeck, P. 2016. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients With Advanced Fabry Cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 118, 264-74.
40. Patel, M. R., Cecchi, F., Cizmarik, M., Kantola, I., Linhart, A., Nicholls, K., Strotmann, J., Tallaj, J., Tran, T. C., West, M. L., Beitner-Johnson, D. & Abiose, A. 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.
41. Feriozzi, S. & Rozenfeld, P. 2021. Pathology and pathogenic pathways in fabry nephropathy. *Clinical and experimental nephrology*, 25, 925-34.
42. Ortiz, A., Oliveira, J. P., Waldek, S., Warnock, D. G., Cianciaruso, B. & Wanner, C. 2008. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23, 1600-7.
43. Tøndel, 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 25, 1507-13.
44. 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. *Nat Clin Pract Nephrol*, 4, 327-36.
45. 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 : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24, 2102-11.
46. Wanner, C., Oliveira, J. P., Ortiz, A., Mauer, M., Germain, D. P., Linthorst, G. E., Serra, A. L., Maródi, L., Mignani, R., Cianciaruso, B., Vujkovic, B., Lemay, R., Beitner-Johnson, D., Waldek, S. & Warnock, D. G. 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 : CJASN*, 5, 2220-8.
47. 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.

48. Germain, D. P., Charrow, J., Desnick, R. J., Guffon, N., Kempf, J., Lachmann, R. H., Lemay, R., Linthorst, G. E., Packman, S., Scott, C. R., Waldek, S., Warnock, D. G., Weinreb, N. J. & Wilcox, W. R. 2015. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*, 52, 353-8.
49. Bichet, D. G., Torra, R., Wallace, E., Hughes, D., Giugliani, R., Skuban, N., Krusinska, E., Feldt-Rasmussen, U., Schiffmann, R. & Nicholls, K. 2021. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism reports*, 28, 100786.
50. Hughes, D. A., Bichet, D. G., Giugliani, R., Hopkin, R. J., Krusinska, E., Nicholls, K., Olivotto, I., Feldt-Rasmussen, U., Sakai, N., Skuban, N., Sunder-Plassmann, G., Torra, R. & Wilcox, W. R. 2022. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes. *J Med Genet*.
51. 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.
52. Schiffmann, R. & Ries, M. 2016. Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset. *Pediatric neurology*, 64, 10-20.
53. Buechner, S., Moretti, M., Burlina, A. P., Cei, G., Manara, R., Ricci, R., Mignani, R., Parini, R., Di Vito, R., Giordano, G. P., Simonelli, P., Siciliano, G. & Borsini, W. 2008. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79, 1249-54.
54. 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 : the official journal of National Stroke Association*, 23, 985-92.
55. Mehta, A. & Ginsberg, L. 2005. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, 94, 24-7; discussion 9-10.
56. Cole, A. L., Lee, P. J., Hughes, D. A., Deegan, P. B., Waldek, S. & Lachmann, R. H. 2007. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis*, 30, 943-51.
57. Miners, A. H., Holmes, A., Sherr, L., Jenkinson, C. & MacDermot, K. D. 2002. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 11, 127-33.

58. Sivley, M. D. 2013. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 90, e63-78.
59. Germain, D. P., Benistan, K., Boutouyrie, P. & Mutschler, C. 2005. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clinical genetics*, 68, 93-5.
60. Weidemann, F., Jovanovic, A., Herrmann, K. & Vardarli, I. 2022. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *International journal of molecular sciences*, 23.
61. Mengel, E., Gaedeke, J., Gothe, H., Krupka, S., Lachmann, A., Reinke, J. & Ohlmeier, C. 2020. The patient journey of patients with Fabry disease, Gaucher disease and Mucopolysaccharidosis type II: A German-wide telephone survey. *PLoS One*, 15, e0244279.
62. Waldek, S., Patel, M. R., Banikazemi, M., Lemay, R. & Lee, P. 2009. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 11, 790-6.
63. Weidemann, F., Störk, S., Sommer, C., Üçeyler, N., Ertl, G., Wanner, C. & Krämer, J. 2015. Morbus Fabry. *Der Kardiologe*, 9, 265-76.
64. Takeda Pharmaceuticals International AG 2022. Fachinformation Replagal® 1 mg/ml- Stand: August 2022.
65. Sanofi Aventis 2023. Fachinformation Fabrazyme® 35 mg Fabrazyme® 5 mg- Stand: Mai 2023.
66. European Medicines Agency (EMA) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Elfabrio - Stand Mai 2023.
67. Rombach, S. M., Smid, B. E., Linthorst, G. E., Dijkgraaf, M. G. W. & Hollak, C. E. M. 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.
68. Li, X., Ren, X., Zhang, Y., Ding, L., Huo, M. & Li, Q. 2022. Fabry disease: Mechanism and therapeutics strategies. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1025740.
69. Wu, Y. S., Khanna, R., Schmith, V., Lun, Y., Shen, J. S., Garcia, A., Dungan, L., Perry, A., Martin, L., Tsai, P. C., Hamler, R., Das, A. M., Schiffmann, R. & Johnson, F. K. 2021. Migalastat Tissue Distribution: Extrapolation From Mice to Humans Using Pharmacokinetic Modeling and Comparison With Agalsidase Beta Tissue Distribution in Mice. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 10, 1075-88.
70. 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 : JASN*, 29, 2265-78.

71. Rombach, S. M., Aerts, J. M. F. G., Poorthuis, B. J. H. M., Groener, J. E. M., Donker-Koopman, W., Hendriks, E., Mirzaian, M., Kuiper, S., Wijburg, F. A., Hollak, C. E. M. & Linthorst, G. E. 2012. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. *PLoS One*, 7, e47805.
72. Zylka-Menhorn, V. & Korzilius, H. 2014. Biosimilars: Das Wettrennen ist in vollem Gange. *Dtsch Arztebl*, 111.
73. Kim, J. H., Lee, B. H., Hyang Cho, J., Kang, E., Choi, J.-H., Kim, G.-H. & Yoo, H.-W. 2016. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes. *Journal of Human Genetics*, 61, 923-9.
74. Lenders, M., Nordbeck, P., Canaan-Kühl, S., Kreul, L., Duning, T., Lorenz, L., Pogoda, C., Brand, S.-M., Wanner, C. & Brand, E. 2021. Treatment switch in Fabry disease- a matter of dose? *Journal of Medical Genetics*, 58, 342-50.
75. Ortiz, A., Germain, D. P., Desnick, R. J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., Eng, C., Hopkin, R. J., Laney, D., Linhart, A., Waldek, S., Wallace, E., Weidemann, F. & Wilcox, W. R. 2018. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123, 416-27.
76. 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.
77. Parini, R., Pozzi, K., Mauro, S. D., Furlan, F. & Rigoldi, M. 2010. Intravenous enzyme replacement therapy: hospital vs home. *British Journal of Nursing*, 19, 892-8.
78. Amicus Therapeutics Europe Limited. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: April 2023.
79. Amicus Therapeutics Inc 2015. CTD 2-7-3 Summary of Clinical Efficacy.
80. Brennan, P. & Parkes, O. 2013. Case-finding in Fabry disease: experience from the North of England. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37, 103-7.
81. Koto, Y., Sakai, N., Lee, Y., Kakee, N., Matsuda, J., Tsuboi, K., Shimosawa, 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.
82. Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E. & Carey, W. F. 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*, 281, 249-54.
83. Orphanet 2022. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben- Januar 2022 - Nummer 1.

84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. 15. koordinierte Bevölkerungsvoraus-berechnung für Deutschland.
88. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter.
89. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022.
90. Wanner, C. 2016. Häufigkeit von amenable Mutationen.
91. Amicus Therapeutics 2023. Berechnungsschritte der Zielpopulation.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.

97. 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.
98. 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. *Journal of Human Genetics*, 58, 548-52.
99. 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.
100. 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.
101. 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. *Molecular Genetics & Metabolism*, 121, 16-21.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Cheng, Y. F., Xirasagar, S., Chen, C. S., Niu, D. M. & Lin, H. C. 2022. Association of Fabry Disease with Hearing Loss, Tinnitus, and Sudden Hearing Loss: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of clinical medicine*, 11.
106. Chin, S. J. & Fuller, M. 2022. Prevalence of lysosomal storage disorders in Australia from 2009 to 2020. *The Lancet regional health. Western Pacific*, 19, 100344.

### 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Migalastat (Galafold®) Hartkapseln	Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Kontinuierlich 1 Hartkapsel (123 mg) alle 2 Tage	182,5 <sup>a</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Agalsidase Beta (Fabrazyme®)  Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Kontinuierlich 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen	26,1 <sup>a</sup>	1
Agalsidase alfa (Replagal®)  Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) angezeigt.	Kontinuierlich 0,2 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen	26,1 <sup>a</sup>	1
a: Es wurde jeweils auf eine Nachkommastelle gerundet. <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.				

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

Bei der Zielpopulation von Migalastat (Galafold®) handelt es sich um Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und erwachsene Patienten mit gesicherter Diagnose von Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen [1]. Migalastat ist hierbei für die Dauerbehandlung der Patienten ausgelegt. Zusätzlich werden die nach 5. Kapitel § 6 VerfO des G-BA notwendigen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) für Migalastat (Galafold®) dargestellt [2]. Hierbei handelt es sich jeweils um Enzymersatztherapien, die ebenfalls als lebenslange Dauertherapie anzuwenden sind. Diese ERTs sind Agalsidase alfa und Agalsidase beta, beide zur Behandlung von Morbus Fabry. Agalsidase alfa (Replagal®) ist „zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) angezeigt“ [3]. Agalsidase beta (Fabrazyme®) ist „für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme® wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet“ [4].

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der entsprechenden Fachinformation von Migalastat (Galafold®) entnommen [1]. Das empfohlene Dosierungsschema des zu bewertenden Arzneimittels sieht 123 mg Migalastat (Entspricht einer Hartkapsel) jeden zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit als kontinuierliche Gabe vor. Somit ergeben sich auf Grundlage der Dosierungsempfehlung 182,5 Behandlungen ( $365 \text{ Tage} / 2 = 182,5 \text{ Behandlungen}$ ) pro Jahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Zur Beschreibung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden wirkstoffbezogen die entsprechenden Fachinformationen herangezogen.

Für Agalsidase alfa (Replagal®) liegt das empfohlene Dosierungsschema bei 0,2 mg/kg Körpergewicht bei einer Anwendung einmal alle zwei Wochen durch eine intravenöse Infusion [3]. Daraus resultieren 26,1 Behandlungen pro Jahr ( $365 \text{ Tage} / 14 = 26,1 \text{ Behandlungen}$ ).

Für Agalsidase beta (Fabrazyme®) liegt das empfohlene Dosierungsschema bei 1,0 mg/kg Körpergewicht bei einer Anwendung einmal alle zwei Wochen durch eine intravenöse Infusion [4]. Daraus resultieren 26,1 Behandlungen pro Jahr ( $365 \text{ Tage} / 14 = 26,1 \text{ Behandlungen}$ ).

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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Migalastat (Galafold®) Hartkapseln	Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Kontinuierlich 1 Hartkapsel (123 mg) alle 2 Tage	182,5 (182,5 x 1 = 182,5)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Agalsidase alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase 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 Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -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><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.</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 <sup>a,b</sup> (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient <sup>a</sup> (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Migalastat (Galafold®)  Hartkapseln	Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation	182,5 (182,5 x 1 = 182,5)	1 Hartkapsel (123 mg) alle 2 Tage	123 mg x 182,5 Behandlungstage/Jahr = 22.447,50 mg/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe <sup>a,b</sup> (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient <sup>a</sup> (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	aufweisen.			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Agalsidase alfa (Replagal®)  Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase A Mangel) angezeigt.	26,1 (26,1 x 1 = 26,1)	5 Durchstechflasche (DSTF) à 3,5 mg = 17,50 mg	17,50 mg x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 456,75 mg/Jahr (130,5 DSTF à 3,5 mg)
Agalsidase beta (Fabrazyme®)  Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	26,1 (26,1 x 1 = 26,1)	2 DSTF à 35 mg + 2 DSTF à 5 mg = 80,00 mg	80,00 mg x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 2 088,00 mg/Jahr (52,2 DSTF à 5 mg, 52,2 DSTF à 35 mg)
<p>a: Die dargestellten Angaben zum Verbrauch sind inklusive Verwurf.</p> <p>b: Für die Berechnung der erwachsene Patienten wurde das Durchschnittsgewicht von 77,00 kg gemäß Mikrozensus 2017 angenommen [5]</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.</p>				

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

Dem Jahresverbrauch von Migalastat (Galafold<sup>®</sup>) liegt die in der Fachinformation zu Migalastat angegebene Dosierungsempfehlung zu Grunde [1]. Aufgrund der kontinuierlichen Einnahme von 123 mg alle zwei Tage beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch von Migalastat (Galafold<sup>®</sup>) 22 447,50 mg (123 mg/Behandlungstag x 182,5 Behandlungstage = 22 447,50 mg).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) und Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) werden mittels Infusion verabreicht [3; 4]. Die zu applizierende Dosis des Wirkstoffes bzw. die Anzahl der Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts der Patienten berechnet. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes „Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017“ für die jeweiligen Altersgruppen 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 Berechnungen der Dosierung bei erwachsenen Patienten wurde das Durchschnittsgewicht von 77,00 kg herangezogen [5].

Bei Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) ergibt sich bei einer Behandlung von 0,2 mg/kg alle zwei Wochen eine Dosierung von 15,40 mg (0,2 mg/kg x 77,00 kg = 15,40 mg) für erwachsene Patienten [3]. Aufgrund der vorhandenen Wirkstärken (Durchstechflaschen mit 3,5 mg) ergibt sich ein Verbrauch von 17,50 mg mit Verwurf, diese entsprechen 5 Durchstechflaschen. Pro Behandlungsjahr (365 Tage) wird Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) an 26,1 Tagen appliziert. Dementsprechend fallen 130,5 Durchstechflaschen (26,1 Behandlungstage/Jahr x 5 Durchstechflaschen/Behandlungstag = 130,5 Durchstechflaschen/Jahr) mit einem Verbrauch von 456,75 mg (17,50 mg/Behandlungstag x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 456,75 mg/Jahr) unter Beachtung des Verwurfs an.

Für Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) ergibt sich bei einer Behandlung von 1 mg/kg alle zwei Wochen eine Dosierung von 77,00 mg (1 mg/kg x 77,00 kg = 77,00 mg) bei erwachsenen Patienten [4]. Aufgrund der vorhandenen Wirkstärken (Durchstechflaschen mit 5 mg oder 35 mg) liegt der wirtschaftlichste Verbrauch bei 80 mg. Dabei ergibt sich die wirtschaftlichste Kombination aus 2 Durchstechflaschen mit 35 mg und 2 Durchstechflaschen mit 5 mg Wirkstoff. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) ergeben sich 26,1 Tage mit Anwendung von Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>). Dementsprechend werden 52,2 Durchstechflaschen mit 5 mg Agalsidase beta (26,1 Behandlungstage/ Jahr x 2 Durchstechflaschen/Behandlungstag = 52,2 Durchstechflaschen/Jahr) mit einem Verbrauch von 261,00 mg (2 x 5 mg/Behandlungstag x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 261,00 mg/Jahr) und 52,2 Durchstechflaschen á 35 mg Agalsidase beta (26,1 Behandlungstage/ Jahr x 2 Durchstechflaschen/Behandlungstag = 52,2 Durchstechflaschen/Jahr) mit einem Verbrauch von 1 827,00 mg (2 x 35 mg/Behandlungstag x 26,1 Behandlungstage/Jahr = 1 827,00 mg/Jahr), jeweils unter Berücksichtigung des Verwurfs, benötigt. Daraus ergibt sich

ein Gesamtverbrauch von 2 088,00 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Migalastat (Galafold®) (123 mg; 14 Stück)  Hartkapseln	18.768,85 € (PZN: 11605338)	18.003,56 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 763,29 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Agalsidase alfa (Replagal®) (3,5 mg; 10 Stück)  Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	26.744,94 € (PZN: 03123269)	24.130,16 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 2.612,78€ <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Agalsidase beta (Fabrazyme®) (5 mg; 5 Stück) (35 mg; 10 Stück)  Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3.813,66 € (PZN: 12471437)  53.256,01 € (PZN: 01593350)	3.439,31 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 372,35 € <sup>b</sup> ]  48.041,09 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 5.212,92 € <sup>b</sup> ]
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag) b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerabschlag) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Stand Lauer-Taxe: 15.05.2023 [6]		

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

Die Angaben zur Darreichungsform, Packungsgröße und Wirkstärke, sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der LAUER-TAXE® mit Stand vom 15.05.2023 entnommen [6]. Es wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen dargestellt, die entsprechend der jeweiligen Fachinformation für die angegebenen Behandlungsmodi erforderlich sind.

Die Angaben der Kosten pro Packung des jeweiligen AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro in Tabelle [Tabelle 3-15] berechnet worden.

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

Für die Ermittlung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurden jeweils pro Packung eines Fertigarzneimittels 2,00 € Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V, sowie, wenn zutreffend, der Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1b SGB V in Höhe von 5 % bzw. 12 % in Übereinstimmung mit der LAUER-TAXE®, abgezogen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Für das zu bewertende Arzneimittel Migalastat (Galafold®) beträgt der Apothekenverkaufspreis 18.768,85 € 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. 1b SGB V angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Migalastat (Galafold<sup>®</sup>) = 18.768,85 €
  - Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 2,00 €
  - Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1b SGB V = 763,29 €

**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 18.003,56 €**

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für die zVT Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) beträgt der Apothekenverkaufspreis 26.744,94 € 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. 1b SGB V angerechnet.

- Apothekenverkaufspreis für Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) = 26.744,94 €
  - Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 2,00 €
  - Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1b SGB V = 2.612,78 €

**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 24.130,16 €**

Für die zVT Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) beträgt der Apothekenverkaufspreis für die 5 mg Wirkstärke 3.813,66 € und für die 35 mg Wirkstärke 53.256,01 € 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. 1b SGB V angerechnet.

#### 5 mg

- Apothekenverkaufspreis für Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) = 3.813,66 €
  - Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 2,00 €
  - Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1b SGB V = 372,35 €

**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 3.439,31 €**

#### 35 mg

- Apothekenverkaufspreis für Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) = 53.256,01 €
  - Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Absatz 1 SGB V = 2,00 €

- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1b SGB V = 5.212,92 €

**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte = 48.041,09 €**

### 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.*

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Migalastat (Galafold®) Hartkapseln	Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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

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
	einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Agalsidase alfa (Replagal®)  Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase 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 Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -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>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 <i>GLA</i>-Gens, Überprüfung der Nierenfunktion, Überprüfung echokardiographischer Parameter sowie die Überprüfung biochemischer Marker [1; 7].</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.</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<sup>®</sup>) sind Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren sowie erwachsene Patienten, 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 [1].

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) und Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) ist die Herstellung einer Infusionslösung notwendig [3; 4]. Demnach ist durch den Arzt die GOP 02100 „Infusion: intravenös“ bei beiden Enzyersatztherapien je Behandlungstag berechnungsfähig [8]. 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).

*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	7,70 €
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

*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<sup>®</sup>) und Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) entnommen [3; 4]. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog 2. Quartal 2023 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 14.04.2023).

*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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Migalastat (Galafold®) Hartkapseln	Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Agalsidase alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Replagal ist zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase A Mangel) angezeigt.	Infusion: intravenös GOP: 02100	200,97 € (7,70 € 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 ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	Infusion: intravenös GOP: 02100	200,97 € (7,70 € x 26,1 Leistungen)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

### 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. Patientengruppe	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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Migalastat (Galafold®)	Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	234.689,26 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	234.689,26 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Agalsidase alfa (Replagal®)	Replagal ist zur langfristigen	314.898,59 €	200,97 €	Nicht zutreffend	315.099,56 €

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 €	Jahrestherapienkosten pro Patient in Euro
	Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) angezeigt.				
Agalsidase beta (Fabrazyme <sup>®</sup> )	Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet.	286.680,89 €	200,97 €	Nicht zutreffend	286.881,86 €
Berechnungsschritte der Kosten [9] Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

### 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.*

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen. Die geschätzte Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten ab 12 Jahren mit Morbus Fabry und *amenable* Mutationen liegt bei 19 – 462 Erkrankten.

Neben Migalastat haben derzeit die beiden verfügbaren Arzneimittel der zVT mit den Wirkstoffen Agalsidase alfa und Agalsidase beta einen relevanten Stellenwert bei der Therapie des Morbus Fabry.

Deshalb kann vermutet werden, dass die Anzahl behandelter Patienten mit Migalastat im Versorgungsalltag niedriger liegt. Aufgrund der oralen Gabe von Migalastat kann es andererseits zu einem großen Anteil von Patienten gegenüber den intravenösen Therapien bevorzugt werden. Der genaue Versorgungsanteil ist daher schwer vorherzusagen.

### **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 [1]. 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 AT1001-012 brach kein Patient die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab [10]. 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, je nach Dosierung und Verträglichkeit. Da die Einnahme von Migalastat als Hartkapsel durch den Patienten selbst im häuslichen Setting erfolgt, ist ebenfalls von einer primär ambulanten Versorgung auszugehen.

### Patientenpräferenzen

Patienten mit Morbus Fabry steht neben Migalastat 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 3-20). 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 Familienangehörigen von Fabry-Patienten erhielten keine ERT. Als Gründe dafür gaben Befragte an, nicht mit ERT behandelt werden zu wollen, es fehle eine Verschreibung durch den behandelnden Arzt, es träten unerwünschte infusionsbedingte Effekte und andere Unannehmlichkeiten auf [11].

Tabelle 3-20: 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)
% nie ERT erhalten	20	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

	UK	US	Kanada
% Patienten melden andauernde infusionsbedingte Reaktionen	11	16	9
% Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen, die nicht in der Lage waren, am Tag der Infusion wieder zur Arbeit zurückzukehren	45	54	40
% Patienten, die nach ERT nicht in der Lage waren, am Tag der Infusion wieder zur Arbeit zurückzukehren	39	37	24
% mit Unterbrechungen ( $\geq 2$ ERT-Infusionen ausgelassen)	20	54	13
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: [11]			

Die orale Applikationsform bringt im Vergleich zu einer Infusion oder Injektion für Patienten und ihr Umfeld eine Zeitersparnis mit sich, indem Anfahrten zu spezialisierten Zentren sowie Infusions- und Wartezeiten entfallen. Aufgrund der Belastungen durch eine ERT und potenzieller Nebenwirkungen wird angenommen, dass neu diagnostizierte Patienten vorzugsweise die orale Therapie mit Migalastat wählen, sofern sie eine Migalastat-sensitive 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.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Das durchschnittliche Körpermaß und -gewicht wurde der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen. Die Preise des zu bewertenden Arzneimittels sind aus der Lauer-Taxe, Stand 15.05.2023, entnommen. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Amicus Therapeutics Europe Limited 2023. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: April 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 20. April 2022, in Kraft getreten am 22. Juli 2023.
3. Takeda Pharmaceuticals International AG 2022. Fachinformation Replagal<sup>®</sup> 1 mg/ml- Stand: August 2022.
4. Sanofi Aventis 2023. Fachinformation Fabrazyme<sup>®</sup> 35 mg Fabrazyme<sup>®</sup> 5 mg- Stand: Mai 2023.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2018 *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017 (Größe in m, Gewicht in kg)* [Online]. Verfügbar unter: [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](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 2023 15.05.2023. *LAUER TAXE<sup>®</sup> Online 4.0* [Online]. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am 24.05.2023].
7. Üçeyler N. et al. 2022. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2023 Stand: 2. Quartal 2023. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).
9. Amicus Therapeutics 2023. Berechnungsschritte der Kosten.
10. Hughes, D. A., Nicholls, K., Shankar, S. P., Sunder-Plassmann, G., Koeller, D., Nedd, K., Vockley, G., Hamazaki, T., Lachmann, R., Ohashi, T., Olivotto, I., Sakai, N.,

Deegan, P., Dimmock, D., Eyskens, F., Germain, D. P., Goker-Alpan, O., Hachulla, E., Jovanovic, A., Lourenco, C. M., Narita, I., Thomas, M., Wilcox, W. R., Bichet, D. G., Schiffmann, R., Ludington, E., Viereck, C., Kirk, J., Yu, J., Johnson, F., Boudes, P., Benjamin, E. R., Lockhart, D. J., Barlow, C., Skuban, N., Castelli, J. P., Barth, J. & Feldt-Rasmussen, U. 2017. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*, 54, 288-96.

11. 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 ( $\alpha$ -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 m<sup>2</sup> 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  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre und  $\geq 45$  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 % und durch die Einnahme mit Kaffee um ca. 60 % (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Es sind mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold keine Nahrungsmittel und kein Koffein zu sich zu nehmen, was einem Nüchternsein von mindestens 4 Stunden entspricht (siehe Abschnitt 4.5).

Während der 4 Stunden Nüchternsein kann der Patient Wasser (klar, aromatisiert, gesüßt), Fruchtsäfte ohne Fruchtfleisch und koffeinfreie kohlenensäurehaltige 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**

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 m<sup>2</sup>) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenztes Datenmaterial deutet darauf hin, dass die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Migalastat und einer Infusion einer Standard-Enzyersatztherapie 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 Enzyersatztherapie vorgesehen.

### ***Kinder und Jugendliche***

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

### **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.

#### ***Wirkung anderer Arzneimittel auf Migalastat***

Die gleichzeitige Einnahme von Migalastat mit Koffein verringert die systemische Exposition von Migalastat (AUC und C<sub>max</sub>), was die Wirksamkeit von Galafold verringern kann (siehe Abschnitt 5.2). Die Verabreichung von Koffein mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

### **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 3-21: Nebenwirkungen unter Galafold

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen		Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie Benommenheit Hypästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindelgefühl

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
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 21 Jugendlichen (von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Gewicht von  $\geq 45$  kg) basiert auf 1-Jahres-Sicherheitsdaten aus der offenen Studie AT1001-020, in der die Teilnehmer dasselbe Dosierungsschema erhielten wie Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine altersspezifischen Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet. Basierend auf diesen Daten sind 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Adresse: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> 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 1 250 mg und 2 000 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.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 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 und basieren auf Version 7.0 des RMP [3].

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtiges identifiziertes Risiko	Keines
Wichtiges potenzielles Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlende Wirksamkeit bei Patienten ohne <i>amenable</i> Mutation</li> <li>Unfruchtbarkeit beim Mann (reversibel)</li> </ul>
Fehlende Information	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen</li> <li>Anwendung bei Patienten &gt; 74 Jahre</li> <li>Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Langzeitanwendung (&gt; 1 Jahr)</li> <li>Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis &lt; 16 Jahre</li> </ul>

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der laufenden und geplanten Pharmakovigilanzaktivitäten

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeit
Kategorie 3 zusätzlich benötigte Pharmakovigilanzaktivitäten				
AT1001-030: prospektives beobachtendes Register für Patienten mit Morbus Fabry laufend	Evaluation der Behandlungseffekte von Migalastat auf Langzeitsicherheit, Wirksamkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Fabry durch das Auftreten aller SAEs über den Zeitraum von 5 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlende Wirksamkeit bei Patienten ohne <i>amenable</i> Mutation</li> <li>Unfruchtbarkeit beim Mann (reversibel)</li> <li>Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen</li> <li>Anwendung bei Patienten &gt; 74 Jahre</li> <li>Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Langzeitanwendung (&gt; 1 Jahr)</li> <li>Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis &lt; 16 Jahre</li> </ul>	Finaler Report	Q2 2029 (geplant)

*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 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.*

Es wurden der EPAR einschließlich seiner Anhänge sowie die Fachinformation verwendet.

### **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 2023. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: April 2023.
2. European Medicines Agency (EMA) Migalastat: EPAR Anhang IIb - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch Stand: 05/2022.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. 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 aufgeführt [1].

*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. Amicus Therapeutics Europe Limited 2023. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: April 2023.