

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)*

Chiesi GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Fabry*

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

Stand: 01.10.2023

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....  | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>5</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 6        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 6        |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 7        |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....  | 8        |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 8        |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 10       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 10       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 20       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 27       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 34       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....   | 36       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....  | 37       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 38       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....   | 44       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 44       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 47       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....   | 50       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 54       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 57       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 58       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....  | 60       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 61       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 62       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....   | 62       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 67       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....  | 68       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 68       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 70       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....  | 71       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 71       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V..... | 72       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 75       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Betroffene Organsysteme und typische Symptome des Morbus Fabry.....   | 13           |
| Tabelle 3-2: Berechnung der 1-Jahres-Prävalenzen.....  | 30           |
| Tabelle 3-3: Übersicht der publizierten Werte zur Prävalenz des Morbus Fabry .....   | 31           |
| Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz von Morbus Fabry .....  | 33           |
| Tabelle 3-5: Erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre.....  | 34           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation .....  | 35           |
| Tabelle 3-7: Berechnung der Patientenzahlen für Deutschland .....  | 36           |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ..... | 37           |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 45           |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 47           |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 48           |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 50           |
| Tabelle 3-13 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 53           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 54           |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 56           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient*in) .....      | 56           |
| Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient*in).....                                   | 58           |
| Tabelle 3-18: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Elfabrio.....   | 64           |
| Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung .....  | 69           |
| Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                   | 72           |

## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: X-chromosomale Vererbung von Morbus Fabry..... | 11           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ACE              | Angiotensin Converting Enzyme                                    |
| ADA              | Anti-Drug-Antikörper   |
| AMG              | Arzneimittelgesetz   |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                          |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte              |
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit                                 |
| eGFR             | Estimated Glomerular Filtration Rate                             |
| EPAR             | European Public Assessment Report                                |
| ERT              | Enzyme Replacement Therapy (dt.: Enzyersatztherapie)             |
| EU               | Europäische Union  |
| Gb3              | Globotriaosylceramid   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GFR              | Glomeruläre Filtrationsrate                                      |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| GLA              | $\alpha$ -Galaktosidase A  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRR              | Infusionsbedingte Reaktion                                       |
| IU               | International Unit   |
| KG               | Körpergewicht  |
| KBV              | Kassenärztliche Bundesvereinigung                                |
| LVH              | Linksventrikuläre Hypertrophie                                   |
| Lyso-Gb3         | Globotriaosylsphingosin  |
| NSAR             | Nicht steroidale Antirheumatika                                  |
| PEG              | Polyethylenglycol  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| TIA              | Transitorische ischämische Attacke                               |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                   |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pegunigalsidase alfa zur langfristigen Enzyersatztherapie bei erwachsenen Patient\*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase) [1] lautet [2]:

Erwachsene mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pegunigalsidase alfa:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat (Migalastat nur für Patient\*innen, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen)

**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).*

Am 27.10.2022 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt [2]. Gegenstand des Beratungsgesprächs mit der Vorgangsnummer 2022-B-200 war unter anderem die zVT für Pegunigalsidase alfa.

Folgende zVT wurde vom G-BA benannt [2]:

„Erwachsene mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pegunigalsidase alfa:

- Agalsidase alfa oder Agalsidase beta oder Migalastat“

Der Festlegung des G-BA zur zVT wird grundsätzlich gefolgt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass das Anwendungsgebiet von Migalastat nur für einen kleinen Teil der Patientenpopulation zutrifft, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen [3]. Darüber hinaus wird gemäß Fachinformation die Behandlung von Patient\*innen mit Morbus Fabry mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nicht empfohlen [4]. Da Morbus Fabry u. a. zu Nierenschäden führt, wird durch diese Empfehlung die Zielpopulation von Migalastat weiter eingeschränkt. Im Gegensatz dazu sind die beiden Wirkstoffe Agalsidase alfa und Agalsidase beta gemäß dem Wortlaut der zugehörigen Fachinformationen für alle Morbus-Fabry-Patient\*innen geeignet [5, 6]. Die Wirkstoffe Agalsidase alfa und Agalsidase beta sind daher grundsätzlich als gleichwertig zu betrachten. Migalastat hingegen ist aufgrund der eingeschränkten Zielpopulation für einen Teil der Morbus-Fabry-Patient\*innen keine gleichwertige Therapieoption.

Die Geschäftsstelle des G-BA bestätigt in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen seien. Dies umfasse auch, dass die Behandlung mit Migalastat nur bei Patient\*innen

erfolgen darf, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde. Nur für diese Population ist Migalastat eine weitere zweckmäßige Therapieoption [2].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie die Fachinformationen von Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa, Agalsidase beta und Migalastat herangezogen.

### **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. Chiesi Farmaceutici Sp.A. (2023): Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-200 - VERTRAULICH.
3. Üçeyler N. et al. (2022): Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie (In: Deutscher Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.)). [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://dgn.org/leitlinie/216>.
4. Amicus Therapeutics Europe Ltd. (2016): Galafold 123 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Sanofi B.V. (2001): Fabrazyme 35 mg Fabrazyme 5 mg; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

6. Takeda Pharmaceuticals International AG (2001): Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### 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.*

Morbus Fabry ist eine seltene Erkrankung, die zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten gehört und X-chromosomal vererbt wird [1]. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch einen Mangel an funktionsfähiger  $\alpha$ -Galaktosidase A (GLA). Der Mangel dieses Enzyms hat eine Akkumulation von Sphingolipiden in zahlreichen Organen des Körpers zur Folge [2]. Dies betrifft insbesondere Globotriaosylceramid (Gb3) und Globotriaosylsphingosin (lyso-Gb3) [2]. Die fortschreitende Akkumulation dieser Sphingolipide kann zu einer Vielzahl von zum Teil lebenslimitierenden Manifestationen mit Beteiligung der Nieren, des Herzens, des zentralen und peripheren Nervensystems, des Gastrointestinaltrakts, der Ohren, der Augen und der Haut führen. Eines der frühesten und häufigsten sehr belastenden Symptome des Morbus Fabry sind episodische Schmerzen, die charakteristischerweise an den Akren auftreten [1]. Initial weniger belastend, langfristig aber wesentlich problematischer, sind jedoch die potentiellen kardiovaskulären Komplikationen sowie die progrediente Schädigung der Niere, die zu einem frühen Schlaganfall sowie zu Herz- und Nierenversagen führen können und so die Lebenserwartung von unbehandelten Morbus-Fabry-Patient\*innen um 10–20 Jahre senken [1]. Aufgrund des breiten Spektrums an Symptomen, die bei Patient\*innen mit Morbus Fabry auftreten, und der sehr variablen Ausprägung dieser Symptome, kann die Diagnose schwierig sein und erfordert für die klinische Behandlung einen multidisziplinären Ansatz, um den besten Behandlungsweg für die Patient\*innen festzulegen.

#### Genetik

Die Ursache der mangelnden Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A bei Morbus Fabry liegt in einer Mutation des für das Enzym kodierenden *GLA*-Gens [1]. Im *GLA*-Gen wurden bislang etwa 1000 verschiedene Mutationen identifiziert [3, 4], die die Funktionsfähigkeit des Enzyms in unterschiedlichem Maß beeinflussen können [2, 5]. Da das *GLA*-Gen auf dem X-Chromosom liegt, sind männliche Träger einer pathogenen Mutation grundsätzlich an Morbus Fabry erkrankt. Frauen hingegen sind in aller Regel heterozygote Trägerinnen einer entsprechenden Mutation und daher tendenziell später und weniger stark symptomatisch von der Erkrankung betroffen. Neben der jeweiligen Mutation beeinflusst auch das individuell unterschiedliche Muster der X-Chromosomeninaktivierung die Ausprägung der Erkrankung in betroffenen Frauen, wobei der Anteil symptomatischer weiblicher Mutationsträger auf etwa 70 % geschätzt wird [3]. Für gewöhnlich haben erkrankte Frauen mildere Symptome, aber auch schwere

Krankheitsverläufe sind möglich [2, 3]. Schwerwiegende Beeinträchtigungen der Herz-, Nieren- oder zerebrovaskulären Funktionalität manifestieren sich bei etwa 20 % der betroffenen Frauen [6].

Bedingt durch die X-chromosomale Vererbung vererbt ein erkrankter Vater sein X-Chromosom mit dem mutierten *GLA*-Gen an alle seine Töchter, jedoch nicht an seine Söhne. Bei einer heterozygoten Mutter besteht für jedes von ihr geborene Kind, unabhängig von dessen Geschlecht, ein Risiko von 50 %, das mutierte *GLA*-Gen vererbt zu bekommen [2]. In dem Fall, dass beide Elternteile an Morbus Fabry erkrankt sind, kann eine Tochter unter Umständen von beiden Eltern jeweils das X-Chromosom mit dem mutierten *GLA*-Gen erhalten. Derartige Fälle wurden bislang jedoch nur sehr selten diagnostiziert [7].

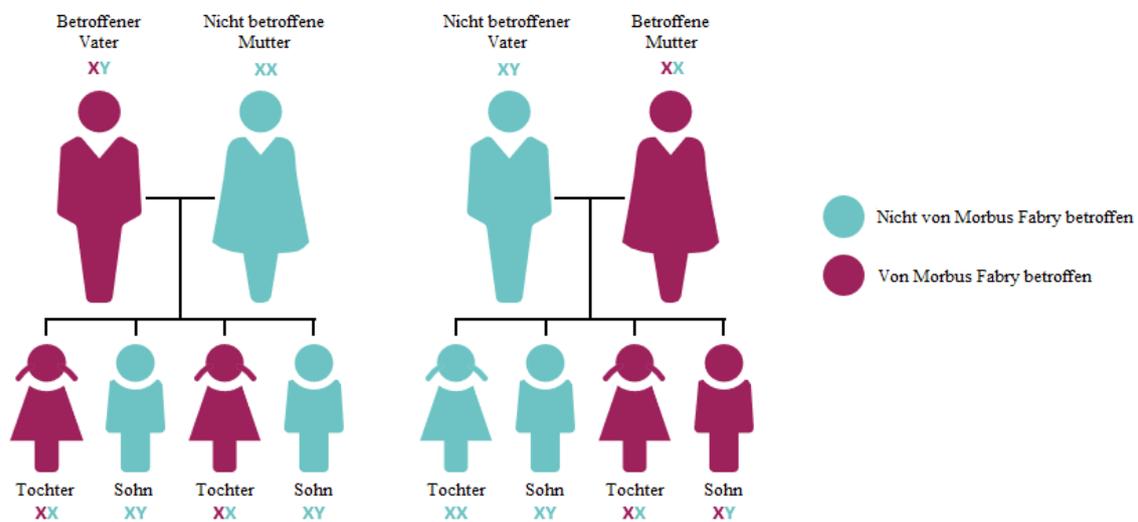


Abbildung 3-1: X-chromosomale Vererbung von Morbus Fabry

Quelle: eigene Abbildung

### Ätiologie und Pathophysiologie

Ein wichtiger Aspekt des zellulären Stoffwechsels gesunder Menschen ist der Abbau von beschädigten oder nicht mehr benötigten Proteinen. Dieser Abbau findet innerhalb von Zellen vor allem in den Lysosomen statt, in denen daher verschiedene Enzyme zum Abbau von molekularen Verbindungen gespeichert werden. Fehlt ein derartiges Enzym bzw. kann es aufgrund einer fehlerhaften Synthese seine Funktion nicht erfüllen, kommt es zu einer Akkumulation der Enzymsubstrate in den Lysosomen. Darüber hinaus können beispielsweise auch Transportproteine oder regulatorische Enzyme von einem Funktionsverlust oder mangelnder Synthese betroffen sein und die Abbauprozesse in den Lysosomen beeinträchtigen. Derartige Störungen werden unter dem Sammelbegriff der lysosomalen Speicherkrankheiten zusammengefasst [8].

Bei der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Fabry ist das betroffene Enzym die  $\alpha$ -Galaktosidase A, die einen Teilschritt im Abbau von Sphingolipiden katalysiert, vor allem Gb3 und

lyso-Gb3 [5]. Sphingolipide sind ein wichtiger Bestandteil der Zellmembran und in Prozesse wie Zelladhäsion und Endo- bzw. Exozytose involviert [9]. Da die von der  $\alpha$ -Galaktosidase A metabolisierten Sphingolipide ubiquitär im menschlichen Körper vorkommen, führt ein Mangel an funktionaler  $\alpha$ -Galaktosidase A zu einer intrazellulären Anreicherung dieser Sphingolipide im gesamten Organismus [2, 5]. Die Speicherung dieser von der Zelle nicht mehr weiter verwertbaren Moleküle stört im zunehmenden Maße die regulären Zellfunktionen und kann letztlich zu einem Absterben der betroffenen Zellen führen. Durch diese Störungen auf zellulärer Ebene kommt es in den betroffenen Organen u. a. zu Verletzungen der kleinen Blutgefäße, verminderter Durchblutung, oxidativem Stress sowie vor allem in Herz und Niere zu irreversibler Fibrose [6]. Die betroffenen Organe und Gewebe werden dadurch im Verlauf der Erkrankung immer weiter irreversibel strukturell und funktionell beeinträchtigt, was bis zum Organversagen führen kann [2, 6, 10]. Wie die breit gefächerte Symptomatik von Morbus Fabry zeigt, können viele verschiedene Organe in unterschiedlichem Ausmaß durch die pathologische Akkumulation der Sphingolipide betroffen sein. Besonders betroffen sind u. a. die Nieren, das Herz, das zentrale und periphere Nervensystem sowie die Blutgefäße [1]. Aus der progredienten Akkumulation der Sphingolipide und den damit einhergehenden Schädigungen der verschiedenen Organsysteme ergeben sich vielfältige Symptome wie gastrointestinale Beschwerden oder neuropathische Schmerzen, aber auch potentiell tödliche Komplikationen wie eine eingeschränkte Herzfunktion bis hin zum Myokardinfarkt sowie Schlaganfälle [5, 11]. Kardiovaskuläre Komplikationen stellen die Haupttodesursache für Patient\*innen mit Morbus Fabry dar [12, 13]. Im folgenden Abschnitt werden die Symptome und deren Folgen für die Patient\*innen genauer beschrieben.

## **Klinische Aspekte – Krankheitsformen und Symptomatik**

### ***Klassische und nicht-klassische Form des Morbus Fabry***

Der klinische Verlauf bei Morbus Fabry zeigt eine große Variabilität, wobei die meisten Symptome altersabhängig zunehmen [1]. Die Symptome manifestieren sich teilweise bereits in der frühen Kindheit in mehreren Organen, können aber auch erst im Erwachsenenalter verzögert und mit begrenzterer Organbeteiligung auftreten [5, 14]. Anhand des Phänotyps, der zugrundeliegenden Mutation und der Enzymrestaktivität lässt sich die Erkrankung in die klassische Form (früh einsetzend mit schwerem Verlauf) und die nicht-klassische Form (meist spät einsetzend mit milderem Verlauf) einteilen.

Eine klare Trennung zwischen der klassischen und der nicht-klassischen Form des Morbus Fabry ist nicht einheitlich definiert. Häufig wird für die Abgrenzung die  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Restaktivität herangezogen. Jedoch findet sich eine relativ breite Spanne an Grenzwerten für diesen Parameter in der Fachliteratur. Als strengste Angabe für die Kategorisierung als klassischer Morbus Fabry findet sich ein Grenzwert von  $\leq 1\%$  [15]. Der nächsthöhere publizierte Schwellenwert liegt bei 2–20 % Enzymrestaktivität für die Einteilung als nicht-klassischer Morbus Fabry, im Umkehrschluss entsprechend  $< 2\%$  für einen klassischen Morbus Fabry [6, 14]. In einer retrospektiven Studie zur Untersuchung der Unterschiede zwischen Patient\*innen mit klassischem und nicht-klassischem Morbus Fabry erfolgte die Bestimmung der Krankheitsform u. a. auch anhand der Restaktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase-A,

wobei die Grenze für den klassischen Typ auf  $\leq 5\%$  gesetzt wurde [16]. In der deutschen Leitlinie findet sich anstelle eines klaren Grenzwertes die Aussage „Männer mit einer Enzymaktivität von 11–24% des unteren Referenzwerts zeigen häufig einen milderen Phänotyp“, was im Umkehrschluss eine Grenze von  $\leq 10\%$  Restaktivität für die klassische Form des Morbus Fabry bedeuten würde [1]. Weitere Publikationen definieren den klassischen Morbus Fabry über das Vorhandensein von keiner bis wenig („little“) [2] bzw. sehr niedriger („very low“) [4]  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Aktivität. Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung des Morbus Fabry tritt der klassische Phänotyp bei Männern häufiger auf als bei Frauen [2, 7, 16].

### **Symptome**

Die typischen Symptome des Morbus Fabry, sortiert nach Organsystem und Alter der Patient\*innen bei Manifestation, sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Ausgewählte Symptome werden im Anschluss an die Tabelle detailliert erläutert.

Tabelle 3-1: Betroffene Organsysteme und typische Symptome des Morbus Fabry

| <b>Organsystem</b>         | <b>Symptome</b>   | <b>Alter bei Manifestation</b>                    |
|----------------------------|---|---|
| Peripheres Nervensystem    | Neuropathische Schmerzen (auch „Akroparästhesien“), Schmerzkrisen, atypische chronische oder periodische Schmerzen (bezogen auf die Lokalisation oder andere Merkmale), Hitze- und/oder Kälteintoleranz, gestörte Schweißsekretion (meist Hypo- oder Anhidrose) | Erste Dekade                                      |
|                            | Hörminderung bzw. -verlust, Tinnitus, Benommenheit, Schwindelanfälle  | Manifestation während dritter Dekade              |
| Gastro-intestinales System | Übelkeit, Erbrechen, periodische Diarrhö und Verstopfung, abdominale Blähungen und/oder Schmerzen, reduzierte Gewichtszunahme in der Kindheit   | Erste Dekade                                      |
| Auge                       | Cornea verticillata, konjunktivale und retinale Vaskulopathie, Katarakt, Verschluss der zentralen retinalen Arterie (selten), verminderte Tränensekretion   | Erste/zweite Dekade (üblicherweise von Geburt an) |
| Haut                       | Angiokeratome   | Erste/zweite Dekade                               |
| Niere                      | Pathologische Albuminurie/Proteinurie   | Erste/zweite Dekade                               |
|                            | Verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR), fortschreitend bis zum Nierenversagen  | Durchschnittsalter bei Nierenversagen: 40 Jahre   |
| Skelett                    | Osteopenie, Osteoporose   | Zweite und dritte Dekade                          |
| Zerebrovaskuläres System   | Transitorische ischämische Attacken (TIA), ischämische Schlaganfälle (Hirninfarkt) und seltener hämorrhagische Schlaganfälle (intrazerebrale Blutung), zerebrale Venenthrombose, Ruptur der Halsschlagader  | Dritte und vierte Dekade                          |
| Gehirn                     | Häufig: Depression, Angstzustände, Panikattacken, soziale Anpassungsschwierigkeiten<br>Selten: Kognitiver Abbau und Demenz  | Dritte und vierte Dekade                          |
| Lymphsystem                | Lymphödeme in Extremitäten (sowie unter den Augen), Lochfraßödeme   | Vierte Dekade                                     |

| Organsystem | Symptome   | Alter bei Manifestation   |
|-------------|--|---|
| Herz        | Kardiomyopathie (insbesondere hypertrophe Kardiomyopathie mit konzentrischer Hypertrophie und minimaler oder nicht vorhandener Abflussverlegung), reduzierte Belastungstoleranz, Synkopen, kardiale Fibrose, Herzinsuffizienz (überwiegend mit erhaltener Ejektionsfraktion). Bradykardie – chronotrope Inkompetenz, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, plötzlicher Herztod | Vierte/fünfte Dekade (üblicherweise asymptotisch bis weit ins Erwachsenenalter) |
| Gefäßsystem | Versteifung der Aorten   | Unbekannt   |
| Lunge       | Dyspnoe, Pfeifatmung, trockener Husten, schlafbezogene Atmungsstörungen  | Unbekannt   |
| Andere      | Leichter fazialer Dysmorphismus  | Unbekannt   |

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; TIA: transitorische ischämische Attacke

Quelle: in Anlehnung an [5]

### Schmerzen

Neuropathische Schmerzen sind eines der frühesten und häufigsten Symptome, wobei die Angaben zur Prävalenz für Männer und Frauen eine breite Spanne (Männer: 33–80%; Frauen: 25–70%) umfassen und tendenziell für Männer leicht höher als für Frauen liegen [1]. Außerdem treten neuropathische Schmerzen bei männlichen Patienten früher auf als bei weiblichen [6]. Typischerweise treten diese Fabry-assoziierten Schmerzen an den äußeren Extremitäten auf, zusammen mit Brennen, Kribbeln oder Taubheitsgefühl, aber auch andere Körperregionen können betroffen sein (z. B. Gelenkschmerzen) [11, 17]. Am häufigsten treten die Fabry-assoziierten Schmerzen episodisch als Schmerzattacken auf und werden vor allem von körperlicher Aktivität, Temperaturänderungen oder psychischem Stress ausgelöst [1, 11]. Die Schmerzattacken können sich zu sogenannten Schmerzkrisen bzw. Fabry-Krisen ausweiten, bei denen sich die Schmerzen über den gesamten Körper ausdehnen und über Stunden oder sogar Tage andauern können, wobei nicht selten eine Hospitalisierung der Patient\*innen erforderlich wird [1].

Die oben beschriebenen Schmerzen werden von den Betroffenen in allen Formen bereits im Kindesalter berichtet und stellen so frühzeitig eine große Belastung und Einschränkung der Lebensqualität der Patient\*innen dar [4, 18]. Auch für erwachsene Patient\*innen haben die Fabry-assoziierten Schmerzen einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität [19, 20] und stellen somit nicht nur ein häufiges, sondern für das Krankheitserleben auch äußerst bedeutsames Symptom dar. Bei einem Teil der Patient\*innen werden die Schmerzen nach Erreichen eines Höhepunkts in der dritten oder vierten Lebensdekade mit weiter fortschreitendem Alter wieder schwächer [11], was vermutlich durch die progressive Schädigung der Nervenfasern verursacht wird, die dadurch letztlich ihre Funktion verlieren [18, 21].

### Neurologie

Typische neurologische Symptome des Morbus Fabry sind Kopfschmerzen, Schwindel, transitorische ischämische Attacken (TIA) sowie rezidivierende ischämische Schlaganfälle [6, 10]. Patient\*innen mit Morbus Fabry haben ein gegenüber der allgemeinen Bevölkerung um den

Faktor 5,5–12,2 erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und können bereits im Kindesalter davon betroffen sein [11]. Das mittlere Alter für den ersten Schlaganfall liegt bei erkrankten Männern bei 34–39 Jahren, für erkrankte Frauen bei 51–54 Jahren [1, 22], was deutlich unter dem mittleren Alter beim Auftreten des ersten Schlaganfalls von 70,7 Jahren für die Gesamtbevölkerung liegt [23]. Das deutlich erhöhte Risiko für Schlaganfälle ist auch aufgrund der Assoziation der Schlaganfälle mit hoher Morbidität und Mortalität [10] problematisch, zumal auch rezidivierende Schlaganfälle auftreten [1]. Auch die TIA treten relativ häufig [11] und wiederholt auf und sind, ebenso wie die Schlaganfälle, mit einer schlechteren Krankheitsprognose assoziiert [1]. Nicht selten treten die Schlaganfälle und/oder TIA sogar auf, bevor der Morbus Fabry überhaupt diagnostiziert wurde [1, 10]. Daher stellen diese Ereignisse für die Betroffenen ein unerwartetes und besonders einschneidendes Erlebnis dar. Zudem sind zerebrovaskuläre Ereignisse, nach kardiovaskulären Komplikationen, eine der häufigsten Todesursachen für Patient\*innen mit Morbus Fabry [12, 13], was die Bedeutung und psychische Belastung eines derartigen Ereignisses für die Betroffenen verdeutlicht.

Neben den direkten Risiken der durch die Akkumulation von Gb3 verursachten zerebrovaskulären Veränderungen scheinen auch die mit fortschreitender Erkrankung zunehmenden Beeinträchtigungen der Nieren und des Herzens Risikofaktoren für Schlaganfälle zu sein [6]. Wie auch bei den anderen Symptomen manifestieren sich die neurologischen Komplikationen bei (heterozygoten) Frauen etwa eine Lebensdekade später als bei männlichen Betroffenen [6].

#### *Niere*

Erste Anzeichen für eine Schädigung der Nieren zeigen sich in Form einer (Mikro-)Albuminurie, Proteinurie und/oder Glomerulosklerose teilweise bereits im Jugendalter [5, 6], wobei sich die Symptome bei männlichen Erkrankten üblicherweise früher manifestieren als bei betroffenen Frauen [6]. Grundsätzlich sind die meisten männlichen Morbus-Fabry-Patienten im Laufe ihres Lebens von einer Niereninsuffizienz betroffen; bei den erkrankten Frauen liegt der Anteil bei bis zu 20 % [10]. Da vor allem ohne entsprechende Therapie die Schädigung der Nierenfunktion aufgrund der Auswirkungen der zunehmenden Sphingolipid-Ablagerungen ein progredienter Prozess ist [6], verringert sich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Patient\*innen mit fortschreitendem Lebensalter. Der Grad der Niereninsuffizienz wird in Abhängigkeit von der GFR in insgesamt 6 Stadien eingeteilt [24], wobei bereits ab einer GFR von  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt. Ab einer GFR von  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  wird die Funktionalität der Niere als hochgradig eingeschränkt bewertet und bei einer GFR von  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ist das letzte Stadium, die terminale Niereninsuffizienz, erreicht [24]. Ab diesem Punkt ist eine Nierenersatztherapie in Form einer regelmäßigen Dialyse oder als Nierentransplantation erforderlich [1]. Bei unbehandelten Patient\*innen sinkt die GFR jährlich um  $8\text{--}12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [1]. Teilweise kann eine Verschlechterung der GFR schon im Jugendalter beobachtet werden [6], und bei unbehandelten Patient\*innen wird das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz etwa in der vierten bis fünften Lebensdekade erreicht [1, 6]. Bei Patient\*innen mit progredienter Niereninsuffizienz ist auch die kardiovaskuläre Morbidität erhöht, weshalb selbst unter Therapie das Ausmaß der Niereninsuffizienz den weiteren Krankheitsverlauf bestimmt [1]. Im Rahmen der Erstdiagnose wird daher für alle Patient\*innen die Erhebung des aktuellen Status der Nierenfunktion bzw.

das Ausmaß einer möglicherweise bereits bestehenden Niereninsuffizienz empfohlen. Besonders das Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz ist aufgrund der damit verbundenen zusätzlichen Belastungen mit einer massiven Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert, aber auch bereits bei Patient\*innen mit einer GFR von weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist die Lebensqualität gegenüber Patient\*innen mit einer über diesem Schwellenwert liegenden GFR deutlich vermindert [25]. Auch wenn bei der Erstdiagnose des Morbus Fabry keine nephrologischen Symptome vorliegen, sollte daher eine jährliche Verlaufskontrolle erfolgen [1], um möglichst frühzeitig eine Verschlechterung der GFR zu erkennen und gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen in die Wege leiten zu können.

### *Kardiovaskuläres System*

Symptome einer Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems sind relativ häufig und werden von etwa 40–60 % der Patient\*innen berichtet [6]. Für gewöhnlich manifestieren sich die kardialen Komplikationen erst im Erwachsenenalter: bei Männern in der dritten oder vierten Lebensdekade und bei Frauen etwa eine Dekade später [4, 6]. Aber auch Kinder und Jugendliche können bereits von kardialen Symptomen betroffen sein [1]. Erste Anzeichen einer kardialen Beteiligung sind Kurzatmigkeit sowie eine verringerte Belastungstoleranz, Palpitationen, Synkopen sowie Schmerzen in der Brust [4]. Verursacht werden die Beschwerden durch eine fortschreitende linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) sowie kardiale Fibrose, wobei die LVH am häufigsten diagnostiziert wird [4]. Auch eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität (chronotrope Inkompetenz) wird für einen Teil der Patient\*innen berichtet, die vermutlich durch Störungen des Nervensystems verursacht werden [4, 6]. Mit fortschreitendem Alter verstärken sich die LVH sowie die Fibrose und können so zu einer Herzinsuffizienz, einem Myokardinfarkt oder lebensbedrohlichen Arrhythmien führen [6]. Für einen Teil der an Morbus Fabry erkrankten Personen ist daher auch die Implantation eines Herzschrittmachers erforderlich [4].

Die Entwicklung von kardialen Fibrosen wird als irreversibler Prozess angesehen [4], was die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Diagnose und Behandlung des Morbus Fabry unterstreicht.

Da das überschüssige Gb3 auch in vaskulären Endothelzellen akkumuliert und so im Laufe der Zeit zu einer Verkleinerung des Gefäßvolumens bis hin zum Verschluss der Blutgefäße führt, sind prinzipiell alle Gewebe durch die beeinträchtigte Funktionalität des vaskulären Systems betroffen. Dies kann sich in Durchblutungsstörungen und dadurch verursachten Gewebsinfarkten manifestieren [10].

### *Gastrointestinales System*

Beschwerden mit Bezug auf das gastrointestinale System manifestieren sich oft bereits im Kindesalter [4, 10] und begleiten die Patient\*innen auch mit fortschreitendem Alter [6]. Typisch sind abdominale Schmerzen (oft nach Mahlzeiten), Diarrhö, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen, die teilweise auch zu Anorexie führen können [1, 6]. Die mit Morbus Fabry assoziierten gastrointestinalen Symptome haben einen signifikanten Einfluss auf das alltägliche Leben der betroffenen Patient\*innen und können, bspw. in Form einer Divertikulitis, sogar

lebensbedrohliche Ausmaße erreichen [26]. Von gastrointestinalen Beschwerden sind bis zu 70 % der männlichen und fast die Hälfte aller weiblichen Morbus-Fabry-Patient\*innen betroffen [10]. Gastrointestinale Beschwerden können die Patient\*innen am stärksten beeinträchtigende Manifestation des Morbus Fabry sein [1], was ihre Bedeutung für das Krankheitsbild unterstreicht. Die pathophysiologischen Hintergründe der gastrointestinalen Beschwerden sind derzeit nicht vollständig geklärt [1].

### *Sonstige Symptome*

- **Haut**

Das offensichtlichste Merkmal eines Morbus Fabry sind die sogenannten Angiokeratome, die sich als rötlich-bräunliche Hautveränderungen zeigen und die oft eines der frühesten Symptome darstellen [6, 10]. Sie treten vor allem in der Körpermitte auf (Gesäß, Leiste, Nabelregion, Oberschenkel); sie zeigen sich bei manchen Patient\*innen aber auch auf Schleimhäuten wie z. B. in der Mundhöhle [6]. Da Angiokeratome auch durch andere Erkrankungen verursacht werden können [11], sind sie trotz ihrer oftmals frühen Manifestation kein eindeutiger Hinweis auf eine Erkrankung mit Morbus Fabry [1]. Weitere häufige dermatologische Komplikationen sind Lymphödeme [6, 11] sowie Störungen der Schweißsekretion, überwiegend in Form von Hypo- oder Anhidrosen [10], die die Toleranz gegenüber Hitze und körperlicher Belastung beeinträchtigen können [6, 11]. Grundsätzlich sind männliche Patienten häufiger von dermatologischen Veränderungen betroffen, wobei drei Viertel aller Männer und die Hälfte aller Frauen, die an Morbus Fabry erkrankt sind, mindestens eine dermatologische Manifestation zeigen [10]. Dabei treten Angiokeratome am häufigsten auf (ca. zwei Drittel aller betroffenen Männer), gefolgt von Hypohidrose und Lymphödem (ca. 50 % respektive ein Sechstel aller männlichen Patienten). An Morbus Fabry erkrankte Frauen sind im Durchschnitt nur halb so oft von den jeweiligen dermatologischen Symptomen betroffen wie männliche Erkrankte [10].

- **Augen**

Ein typisches Merkmal des Morbus Fabry sind die charakteristischen, als Cornea verticillata bezeichneten, Hornhauttrübungen [6], die bereits direkt nach der Geburt nachweisbar sind und sich bei etwa zwei Drittel der Patient\*innen zeigen [1]. Eine weitere ophthalmologische Veränderung sind verschlungen verlaufende Gefäße (Tortuositas vasorum) in der Retina und Konjunktiva [6], die ebenfalls bereits im Kindesalter nachweisbar sind. Linsentrübungen treten ebenfalls auf [6], lassen sich aber auch bei Patient\*innen mit anderen lysosomalen Speicherkrankheiten nachweisen.

- **Ohren**

Bereits im Kindesalter kann bei Morbus-Fabry-Patient\*innen ein Hörverlust besonders für hohe Frequenzen auftreten, der überwiegend sensorineural bedingt ist und vermutlich durch die Akkumulation von Gb3 in den Blutgefäßen der Cochlea verursacht wird [6, 10]. Auch das Auftreten eines Tinnitus wird von vielen Patient\*innen berichtet und kann sich ebenfalls bereits im Kindesalter ereignen [11]. Schädigungen des

Vestibularorgans, von denen etwa 80 % der Erkrankten betroffen sind, sind ebenfalls eine häufige Komplikation des Morbus Fabry und gehen mit Schwindel einher [6, 11].

- **Körperliche Belastbarkeit**

Neben der Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit durch eine Hypo- oder Anhidrose sowie mögliche chronische Schmerzen [11], berichten Morbus-Fabry-Patient\*innen auch bereits im jungen Alter von einer allgemeinen Lethargie bzw. Müdigkeit oder chronischen Erschöpfung [6]. Zudem leiden die Patient\*innen oftmals auch an einer Dyspnoe [6], wodurch die körperliche Belastbarkeit ebenfalls eingeschränkt wird.

- **Lebensqualität**

Aufgrund der oft uneindeutigen Symptome vergeht von der ersten Manifestation des Morbus Fabry bis zur korrekten Diagnose oft deutlich mehr als ein Jahrzehnt [11, 22], was für die Betroffenen aufgrund der langen Zeit der Ungewissheit eine zusätzliche psychische Belastung darstellen kann. Grundsätzlich ist „die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patient\*innen mit Morbus Fabry [...] niedriger als die der Normalbevölkerung“ [1]. Gerade im Kindes- und Jugendalter sind die Patient\*innen durch ihre verminderte körperliche Belastbarkeit und die bereits manifesten Schmerzen hinsichtlich ihrer sozialen Teilhabe eingeschränkt, was sich in einer im Vergleich zu ihren gesunden, gleichaltrigen Bezugspersonen niedrigeren Lebensqualität niederschlägt [1, 6, 11]. Auch im Erwachsenenalter ist die Lebensqualität von Patient\*innen mit Morbus Fabry eingeschränkt [6], beispielsweise durch die Gelenkschmerzen, die alltägliche Aktivitäten wie das Greifen und Halten von Gegenständen erschweren [17]. Auch die bereits erwähnten gastrointestinalen Beschwerden stellen einen wichtigen Einflussfaktor auf die Lebensqualität dar, von dem die Mehrheit der Patient\*innen betroffen ist [1, 26]. Ein weiterer negativer Aspekt des Morbus Fabry in Bezug auf die Lebensqualität ist die eingeschränkte Arbeitsfähigkeit der Betroffenen. Bei einer Untersuchung männlicher Morbus-Fabry-Patienten gaben 17 % an, aufgrund ihrer Erkrankung noch nie gearbeitet zu haben, und 70 % der Untersuchten berichteten von krankheitsbedingten Einschränkungen und Fehlzeiten bei ihrer Arbeit [27]. Auch Depressionen sind unter Patient\*innen mit Morbus Fabry weit verbreitet und können ihre Lebensqualität einschränken. So gaben bei einer Untersuchung britischer Morbus-Fabry-Patient\*innen knapp 50 % der Teilnehmer an, von Depressionen betroffen sein, rund ein Viertel sogar von schweren klinischen Depressionen [6]. Mit steigendem Alter und entsprechend zunehmender Schwere der Erkrankung zeigt sich auch ein immer stärkerer negativer Einfluss auf die Lebensqualität, der vor allem Männer mit der klassischen Form des Morbus Fabry trifft, aber grundsätzlich bei allen Patient\*innen zu beobachten ist [19, 28].

## Diagnose

Die korrekte Diagnose des Morbus Fabry erfolgt durchschnittlich 13,7 Jahre (für männliche Patienten) bzw. 16,6 Jahre (für weibliche Patienten) nach der initialen Symptomanifestation [22]. Somit wird die korrekte Diagnose oft erst spät gestellt, wenn bereits (irreversible)

Schädigungen bestehen [2]. Obwohl sich gerade bei männlichen Betroffenen die ersten Symptome oft frühzeitig manifestieren, führen sie aufgrund der Vielfältigkeit und geringen Spezifität häufig zu initialen Fehldiagnosen. Basierend auf Daten des internationalen Fabry Outcome Surveys, das Morbus-Fabry-Patient\*innen aus 26 Ländern erfasst und begleitet, ist zu vermuten, dass rund ein Viertel aller Betroffenen von derartigen Fehldiagnosen betroffen ist [22]. Die häufig bereits im Kindesalter vorkommenden Schmerzen werden zudem teilweise irrtümlich als Wachstumsbeschwerden interpretiert [6]. Hoffnung auf eine frühzeitige Diagnose besteht vor allem für Kinder von bereits diagnostizierten Patient\*innen, da eine Vererbung relativ wahrscheinlich ist und so die entsprechenden Symptome schnell mit der Erkrankung assoziiert werden. Bei neuen Verdachtsfällen für eine Fabry-Erkrankung wird daher regelhaft eine Familienanamnese durchgeführt, um weitere potenziell Betroffene zu ermitteln und eventuelle Todesfälle mit ungeklärter Ursache auf eine mögliche Fabry-Erkrankung zu überprüfen.

Die sichere Diagnose des Morbus Fabry erfolgt bei Männern in Abhängigkeit vom Ergebnis einer Aktivitätsanalyse für die  $\alpha$ -Galaktosidase A [2]. Für betroffene Frauen ist eine derartige Bestimmung der Enzymaktivität nicht aussagekräftig, denn obwohl der Anteil symptomatischer Mutationsträgerinnen auf 70 % geschätzt wird [3], lässt sich nur bei 10 % aller Mutations-trägerinnen eine pathologisch verminderte Enzymaktivität nachweisen [1]. Auch die Bestimmung der Gb3- bzw. lyso-Gb3-Blutwerte erlaubt bei weiblichen Betroffenen keine ausreichend sichere Diagnose [6], sodass bei Frauen stets eine molekulargenetische Untersuchung des *GLA*-Gens erfolgen muss, um die Diagnose abzusichern [2, 10]. Diese Analyse schließt sich bei Männern an einen positiven Enzymaktivitätstest an, um ebenfalls den konkreten Genotyp zu bestimmen [2].

### **Prognose und natürlicher Verlauf**

Patient\*innen mit Morbus Fabry haben bei der Geburt eine geringere Lebenserwartung als die Allgemeinbevölkerung, was bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen. Die Erkrankung führt ohne Behandlung mit der Zeit zu multiplem Organversagen und damit zu einem frühzeitigen Tod [1].

Die Ursachen für den vorzeitigen Tod von Morbus-Fabry-Patient\*innen sind schwerwiegende kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie Nierenversagen, wobei kardiovaskuläre Komplikationen am häufigsten für den Tod verantwortlich sind [2, 15] und damit einen wichtigen Prognosefaktor für den weiteren Krankheitsverlauf darstellen [10]. Auch die terminale Niereninsuffizienz führt oft zum Tod [10], vor allem bei unbehandelten Fabry-Patient\*innen [6].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zulassung von Pegunigalsidase alfa umfasst erwachsene Patient\*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase) [29]. Über diese Altersbeschränkung hinaus bestehen keine weiteren Einschränkungen der Zielpopulation, da Pegunigalsidase alfa aufgrund seines Wirkmechanismus für alle Morbus-Fabry-Patient\*innen gleichermaßen geeignet ist.

### 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.*

#### Therapieziele

Bedingt durch die großen patientenindividuellen Unterschiede in der grundsätzlichen Manifestation sowie der Schwere der verschiedenen möglichen Symptome erfordert die Behandlung von Morbus-Fabry-Patient\*innen die Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachrichtungen (v. a. Nephrologie, Kardiologie, Neurologie) [5]. Da eine Heilung der Erkrankung aktuell noch nicht möglich ist, ist eine lebenslange Therapie erforderlich. Dabei wird die Behandlung der Patient\*innen jeweils auf die individuelle Krankheitsausprägung ausgerichtet [30]. Die Ziele einer Therapie von Morbus-Fabry-Patient\*innen sind in der aktuellen deutschen Leitlinie wie folgt definiert [1]:

- Verhinderung der Progression von Organmanifestation (v. a. an Nieren, Herz, peripherem und zentralem Nervensystem) und von Komplikationen
- Reduktion von Beschwerden (v. a. Schmerzlinderung, Linderung gastrointestinaler Beschwerden)
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verlängerung der Lebenserwartung

Zum Erreichen der Therapieziele werden, neben der Behandlung der zugrundeliegenden Akkumulation der Sphingolipide, zusätzlich begleitende Therapien empfohlen, um beispielsweise eine Linderung von Schmerzen und die Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen [1, 5] sowie die Funktionalität von Herz und Niere zu erhalten [30].

#### Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Für die kausale Behandlung des Morbus Fabry gibt es derzeit zwei verschiedene Optionen: die intravenöse Enzyersatztherapie (ERT) und die orale Chaperontherapie, die allerdings gemäß Fachinformation nur für einen Teil der Patient\*innen indiziert ist.

##### *Enzyersatztherapien*

Um die weitere Akkumulation von Gb3 und lyso-Gb3 zu verhindern und ggf. bestehende Akkumulationen abzubauen, kann den betroffenen Patient\*innen ein künstlich hergestelltes Ersatzenzym verabreicht werden, das die Funktion der körpereigenen  $\alpha$ -Galaktosidase A übernimmt. Für diese Art der Behandlung sind seit 2001 zwei Wirkstoffe zugelassen: Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) und Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>). Der jeweilige Wirkstoff wird im zweiwöchentlichen Rhythmus per Infusion verabreicht und soll durch den Ersatz des körpereigenen Enzyms die fortschreitenden Organschädigungen verhindern bzw. verzögern. Nach den

derzeitigen Behandlungsrichtlinien stellen ERT die einzige Therapie dar, die für die Behandlung von allen Patient\*innen mit Morbus Fabry infrage kommt. Nach einer erfolgreichen Eingewöhnungsphase, d. h. mehreren komplikationsfreien Infusionen, kann die Infusion in Absprache mit dem behandelnden Arzt auch im eigenen Zuhause der Patient\*innen durchgeführt werden [29, 31, 32].

Die beiden bislang verfügbaren ERT weisen kurze Halbwertszeiten von maximal zwei Stunden auf [31, 32]. Aufgrund der zweiwöchentlichen Gabe ist somit nur zu Beginn des Behandlungsintervalls eine relevante Menge des verabreichten Enzyms nachweisbar, und es verbleibt ein langer Zeitraum bis zur nächsten Infusion, in dem eine ausreichende Verfügbarkeit des Ersatzenzym, und damit einhergehend die Enzymaktivität, nicht sichergestellt werden kann. Trotz dieser theoretischen Einschränkungen zeigten sich in klinischen Studien positive Effekte einer Enzyersatztherapie u. a. auf Fabry-spezifische Schmerzen, gastrointestinale Symptome sowie die Verzögerung der Niereninsuffizienz [4, 30]. Enzyersatztherapien werden als besonders effektiv eingeschätzt, wenn sie möglichst frühzeitig gestartet werden, bevor irreversible Organschäden eingetreten sind [4, 5].

Die Induktion von sogenannten Anti-Drug-Antikörpern (ADA) zählt zu den bekannten Nebenwirkungen der bislang verfügbaren ERT und betrifft einen relevanten Teil der so behandelten Patient\*innen mit Morbus Fabry [33]. ADA sind Antikörper, die spezifisch gegen ein zuvor verabreichtes Medikament gerichtet sind. Mit Blick auf die Wirkung der ADA werden dabei zwei Klassen unterschieden – die bindenden ADA und die neutralisierenden ADA [34]. Die bindenden ADA interagieren mit dem Wirkstoff und beeinflussen dessen Pharmakokinetik, woraus in der Regel eine beschleunigte Ausscheidung des Wirkstoffs aus dem Körper resultiert. Indirekt wird somit die Wirksamkeit des Medikaments beeinträchtigt. Neutralisierende ADA dagegen binden im Wirkstoffmolekül an Bereiche, die für die biologische Aktivität verantwortlich sind, und reduzieren so direkt die Wirksamkeit des Arzneimittels im Körper [34]. Auch bei den aktuell verfügbaren ERT zur Behandlung von Morbus Fabry wurde eine reduzierte Wirksamkeit der Behandlung bei Vorliegen von neutralisierenden ADA beobachtet [30]. Konkret zeigte sich bei Patient\*innen mit ADA ein beschleunigtes Voranschreiten der Niereninsuffizienz [30, 35, 36], eine Zunahme der linksventrikulären Masse [35] bzw. eine zunehmende Verdickung des Septums [30] sowie eine Verschlechterung weiterer Fabry-spezifischer Symptome wie neuropathische Schmerzen und Fatigue [35], sodass bedingt durch die ADA von einer beschleunigten Progression der Erkrankung ausgegangen werden kann [30].

Zudem ergibt sich im klinischen Alltag eine weitere Herausforderung dadurch, dass die ADA eine hohe Kreuzreaktivität zwischen den beiden verfügbaren Ersatzenzymen Agalsidase alfa und beta zeigen [30]. Bei einem Auftreten von ADA kann daher nicht einfach auf den jeweils anderen Wirkstoff ausgewichen werden, um die Immunreaktion des Körpers zu umgehen. In einigen Fällen können die ADA durch eine Erhöhung der Dosierung gesättigt und damit unwirksam gemacht werden [4]. In ersten in-vitro-Untersuchungen zeigte sich eine geringere Kreuzreaktivität der ADA gegenüber dem neuen Wirkstoff Pegunigalsidase alfa [37]. Somit könnte Pegunigalsidase alfa eine Therapieoption für Patient\*innen darstellen, bei denen

aufgrund bestehender ADA eine ERT mit den etablierten Arzneimitteln nur noch geringe oder gar keine Wirksamkeit mehr zeigt [30, 35, 36].

Bei der Therapie mit den bereits verfügbaren ERT Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta treten zudem bei 24 % bzw. 67 % der Patient\*innen infusionsbedingte Reaktionen (IRR) bei der Verabreichung des Wirkstoffs auf [30]. Die Symptome dieser IRR können von Fieber und Schüttelfrost über Hautreaktionen und Kopfschmerzen bis hin zu Engegefühl in Hals und Brust, Atembeschwerden, Blutdruckabfall und lebensbedrohlichen, anaphylaktischen Schockreaktionen reichen [30, 38, 39]. Das Auftreten derartiger Komplikationen kann die Gabe von Antihistaminika und Steroiden vor Beginn der Infusion sowie eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit erforderlich machen [30], was die Belastung durch die Infusion für die betroffenen Patient\*innen weiter erhöht. Teilweise können die Immunreaktionen sogar dazu führen, dass die Behandlung eingestellt werden muss [40-42]. Für Patient\*innen mit einer Migalastat-sensiblen Mutation kommt in der Folge grundsätzlich noch die Therapie mit Migalastat in Frage, wohingegen alle übrigen Patient\*innen ab diesem Punkt nicht mehr kausal therapierbar sind. Patient\*innen ohne Therapie müssen mit einer beschleunigten Krankheitsprogression bis hin zu Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie und Schlaganfällen sowie sich stärker manifestierenden Symptomen und einer verkürzten Lebenserwartung (20 Jahre bei Männern, 10 Jahre bei Frauen) rechnen.

### *Chaperontherapie*

Im Jahr 2016 wurde mit Migalastat (Galafold®) ein Wirkstoff zugelassen, der auf einem alternativen Behandlungskonzept basiert, das allerdings nur für einen Teil der Patient\*innen in Frage kommt. So wird bei bestimmten Mutationsvarianten des *GLA*-Gens eine Form des  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Enzyms synthetisiert, die aufgrund einer Fehlfaltung nicht zuverlässig zu den Lysosomen transportiert werden und somit ihre enzymatische Aktivität nur eingeschränkt oder gar nicht entfalten können. Darüber hinaus kann die Fehlfaltung auch eine vorzeitige Degradation des Enzyms bewirken [43]. Der Wirkstoff Migalastat heftet sich an diese fehlgefalteten Enzyme und stabilisiert das Molekül in der korrekt gefalteten Form, sodass der Transport zu den Lysosomen und damit die enzymatische Aktivität wiederhergestellt wird [43].

Entsprechende Mutationen des *GLA*-Gens, die zu fehlgefalteten  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Varianten führen und bei denen somit eine Behandlung mit Migalastat überhaupt grundsätzlich möglich ist, liegen nur bei einem kleinen Teil der der Patientenpopulation vor [1]. Die Zulassung für Migalastat ist dementsprechend auch auf Patient\*innen beschränkt, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Patient\*innen mit anderen Mutationen profitieren hingegen nicht von einer Behandlung mit Migalastat. Die Prüfung, ob eine bestimmte Mutation des *GLA*-Gens für eine Behandlung mit Migalastat empfänglich ist, erfolgt mithilfe von standardisierten In-vitro-Testsystemen. Für den Nachweis einer hinreichenden Wirksamkeit muss hierbei durch Zugabe von Migalastat ein Anstieg der  $\alpha$ -Galaktosidase-Aktivität um mindestens 20 % erreicht werden, wobei der absolute Anstieg der Enzymaktivität mindestens drei Prozentpunkte betragen muss [43]. Trotzdem hat sich in Untersuchungen gezeigt, dass nicht bei allen Patient\*innen, die eine für die Therapie mit Migalastat empfängliche Mutation haben, unter Behandlung mit Migalastat auch tatsächlich eine ausreichend erhöhte Enzymaktivität sowie

verringerte lyso-Gb3-Plasmaspiegel erzielt werden können [43, 44]. Migalastat hat keinen Einfluss auf die Synthese von  $\alpha$ -Galaktosidase A, sondern bringt bereits vorhandene, fehlgefaltete Moleküle des Enzyms wieder in die transportfähige Form und ermöglicht damit deren enzymatische Aktivität im Lysosom. Um von einer Behandlung mit Migalastat zu profitieren ist daher grundsätzlich die körpereigene Synthese einer ausreichenden Menge an  $\alpha$ -Galaktosidase-A erforderlich. Daher ist davon auszugehen, dass nicht alle Patient\*innen, bei denen eine Migalastat-sensible Mutation des *GLA*-Gens nachgewiesen wurde, auch tatsächlich von einer entsprechenden Therapie mit diesem Chaperon profitieren würden, wodurch nur ein kleiner Teil der der Patientenpopulation erfolgreich mit Migalastat behandelt werden kann. Patient\*innen, für die eine Behandlung mittels ERT nicht (mehr) möglich ist und die auch auf eine Chaperontherapie mit Migalastat nur unzureichend ansprechen, haben unter Berücksichtigung der etablierten Behandlungsmethoden für Morbus Fabry keine weiteren Optionen mehr, ihre Krankheitsprogression aufzuhalten bzw. zu verlangsamen. Dementsprechend müssen dann auch diese Patient\*innen mit einer beschleunigten Krankheitsprogression bis hin zu Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie und Schlaganfällen sowie stärker manifestierenden Symptomen und einer verkürzten Lebenserwartung (20 Jahre bei Männern, 10 Jahre bei Frauen) rechnen.

### *Begleittherapien*

Je nach Ausmaß und Stärke der Symptomatik können patientenindividuell verschiedene Begleittherapien erforderlich sein, um die definierten Therapieziele zu erreichen [1]. Dabei kann es sich sowohl um medikamentöse Therapien als auch um nicht medikamentöse Maßnahmen oder chirurgische Eingriffe handeln. Bezüglich der Niereninsuffizienz wird so zum einen über verschiedene Arzneimittel wie ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Inhibitoren die Nierenfunktion stabilisiert und die Proteinurie reduziert, bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz wird jedoch eine dauerhafte Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich [1]. Bei bestehender Herzinsuffizienz oder kardiovaskulären Symptomen kann eine Behandlung ebenfalls über verschiedene Medikamente wie Diuretika, Antiarrhythmika oder Antihypertensiva erfolgen, darüber hinaus kann jedoch z. B. die Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators erforderlich sein [1]. Als Begleittherapie für neurologische Komplikationen wie TIA oder Schlaganfälle empfiehlt die aktuelle Morbus-Fabry-Leitlinie die Orientierung an den entsprechenden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ und „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“, wobei nach erfolgter Versorgung eines akuten Ereignisses die Vermeidung von beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren wie bspw. arterieller Hypertonie im Vordergrund stehen [1].

Von besonderer Bedeutung ist die Schmerztherapie, da diese Symptome direkt für die Patient\*innen spürbar sind und daher mit einer erfolgreichen Begleittherapie die Lebensqualität entscheidend verbessert werden kann. Bei der Wahl eines oder mehrerer Schmerzmittel für die Therapie ist jedoch patientenindividuell auf die arzneimittelspezifischen Kontraindikationen und Wechselwirkungen zu achten. So liegen bei vielen Morbus-Fabry-Patient\*innen renale und/oder kardiale Beeinträchtigungen vor, die Dosisreduktionen erforderlich machen können oder den Einsatz bestimmter Schmerzmittel vollständig ausschließen. Gerade für die Klasse der

nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), die bei der Behandlung der episodischen Schmerzen eine gute Wirksamkeit zeigen [1], ist das nephrotoxische Potenzial der Arzneimittel zu berücksichtigen. Für Patient\*innen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und/oder linksventrikulärer Hypertrophie und damit einhergehenden kardiovaskulären Symptomen wird das verfügbare Spektrum an Schmerzmitteln somit deutlich eingeschränkt. Als zusätzliche Maßnahme zur Schmerzvermeidung bzw. -linderung wird u. a. das Vermeiden von individuellen Schmerzauslösern wie bspw. Hitze, Kälte oder physischer Anstrengung empfohlen [1, 18]. Diese zusätzlichen Maßnahmen können zwar in aller Regel unabhängig von bestehenden Komorbiditäten befolgt werden, sind jedoch für die Patient\*innen mit Einschränkung im Alltag verbunden.

***Es besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf für Patient\*innen mit Morbus Fabry***

In der Gesamtschau der verfügbaren Therapieoptionen für Patient\*innen mit Morbus Fabry zeigt sich für einen Großteil der Patientenpopulation ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Bei einer Enzyersatztherapie mit den konventionellen Wirkstoffen Agalsidase alfa und Agalsidase beta ergeben sich oftmals Einschränkungen der Wirksamkeit durch die häufige Induktion von (neutralisierenden) ADA, die direkt und indirekt die Enzymaktivität und damit die Wirksamkeit der Therapie senken. Des Weiteren verbleibt aufgrund der kurzen Halbwertszeit der beiden konventionellen Wirkstoffe von  $\leq 2$  Stunden und der Anwendung im zweiwöchentlichen Rhythmus ein langer Zeitraum, in dem eine ausreichende Verfügbarkeit des Ersatzenzym, und damit einhergehend die Enzymaktivität, nicht sichergestellt werden kann. Es besteht somit ein **Bedarf** an Therapieoptionen mit **geringerer Induktion von ADA und einer längeren Halbwertszeit**.

Darüber hinaus kann es während und nach der Verabreichung der Enzyersatztherapien zu allergischen Reaktionen in Form der IRR kommen, die je nach Häufigkeit und Schwere sogar einen Therapieabbruch erforderlich machen können. Liegen bei Patient\*innen persistent (neutralisierende) ADA vor, die die Wirksamkeit der Enzyersatztherapie bei regulärer Anwendung komplett aufheben, oder ist aufgrund eines häufigen Auftretens von IRR ein Fortführen der Therapie zu riskant, bestehen aktuell nur wenige Optionen. Dies ist auch bedingt durch die hohe Kreuzreaktivität der ADA zwischen den beiden konventionellen Wirkstoffen für eine Enzyersatztherapie. Daraus ergibt sich ein **Bedarf** an Therapieoptionen mit **reduzierter Immunogenität und verbesserter Verträglichkeit**.

Mit Migalastat existiert seit einigen Jahren eine Therapieoption, die einen andersartigen Wirkmechanismus gegenüber den konventionellen Enzyersatztherapien aufweist, jedoch nur für einen kleinen Teil der Patientenpopulation mit auf die Behandlung ansprechender Mutation eine Alternative zur Enzyersatztherapie darstellt.

In der Gesamtschau der Therapieoptionen zeigt sich somit ein Bedarf für eine Therapie, die bei sehr guter Verträglichkeit uneingeschränkt für alle Morbus-Fabry-Patient\*innen eine möglichst langanhaltende Enzymaktivität auf einem physiologisch ausreichenden Niveau bereitstellt, um

den kontinuierlichen Abbau der Sphingolipide zu gewährleisten und weitere Akkumulationen zu verhindern.

### **Pegunigalsidase alfa deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf zur Behandlung von Morbus Fabry**

Aufgrund der beschriebenen Limitationen der aktuellen Behandlungsoptionen – sowohl der zugelassenen Enzymersatztherapien als auch der Chaperontherapie – besteht weiterhin ein Bedarf an Therapiemöglichkeiten, um die Krankheit sowohl mit Hinblick auf den  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Aktivitätsmangel bestmöglich zu kontrollieren, als auch die Patient\*innen möglichst wenig zusätzlich zu belasten. Pegunigalsidase alfa ist eine neue Enzymersatztherapie mit PEGyliertem Wirkstoff (Verbindung der beiden Untereinheiten über einen Linker aus Polyethylenglycol (PEG)) und stellt gemäß Leitlinie eine kausale Therapie für Morbus Fabry dar [1]. Durch die PEGylierung werden nicht nur die Stabilität des Moleküls erhöht und somit die Halbwertszeit verbessert, sondern auch ein Teil der Epitope des Moleküls maskiert, sodass weniger freie Bindestellen für ADA zur Verfügung stehen. Damit werden entscheidende Einschränkungen der aktuell zugelassenen Enzymersatztherapien adressiert. Bei Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Pegunigalsidase alfa zeigte sich eine Halbwertszeit von bis zu 120 Stunden, und das Enzym war während des gesamten zweiwöchigen Dosierungsintervalls im Plasma der Proband\*innen nachweisbar [29]. Mit dieser deutlich verlängerten Halbwertszeit des neuen Wirkstoffes kann daher über den gesamten Zeitraum zwischen zwei Infusionen eine durchgehende Enzymaktivität realisiert werden. [45]. Zudem konnte in Biodistributionsstudien gezeigt werden, dass Pegunigalsidase alfa die von Morbus Fabry besonders betroffenen Organe (u. a. Haut, Herz und Niere) erreicht [46].

Pegunigalsidase alfa zeichnet sich durch eine geringe Immunogenität aus [45]. Die Immunogenität einer Substanz wirkt sich auf das Risiko für die chronische Induktion von (neutralisierenden) ADA aus [30], sodass bei einer geringen Immunität auch von einem niedrigen Risiko für ADA ausgegangen werden kann. In allen klinischen Studien mit Pegunigalsidase alfa traten ADA nur bei einem geringen Anteil der Patient\*innen auf (16 % aller Patient\*innen bei einer Dosierung von 1 mg/kg alle zwei Wochen [29]), wohingegen die Mehrzahl der mit Agalsidase beta behandelten Patient\*innen ADA entwickelt (83 % in der pivotalen Studie, 53 % in der Dose-Range-Finding-Studie zu Fabrazyme [47]). Dieses unter Pegunigalsidase alfa geringe Risiko für die Bildung von ADA ist essenziell für die langfristige Wirksamkeit der Therapie. In vitro wurde zudem eine geringere Affinität der unter Therapie mit Agalsidase beta oder Agalsidase alfa gebildeten ADA gegenüber Pegunigalsidase alfa sowie eine um 30 % geringere Enzyminhibition gemessen. Die zelluläre Aufnahme von Pegunigalsidase alfa wurde im Vergleich zu Agalsidase beta weniger durch die vorbestehenden ADA beeinträchtigt [37]. Dies ermöglicht eine komplikationsarme, kontinuierliche und wirksame Behandlung mit Pegunigalsidase alfa.

Darüber hinaus steht die Immunogenität auch im direkten Zusammenhang mit dem Auftreten von IRR [30], d. h. mit einer geringen Immunogenität geht ein niedriges Risiko für das Auftreten von IRR einher. Hervorzuheben ist, dass im Allgemeinen bei einem Wirkstoffwechsel einer ERT gewisse Reaktionen des Immunsystems wahrscheinlich sind. Bei derartigen

Therapiewechseln wird daher ein vermehrtes Auftreten von IRR und entsprechend ein (höherer) Bedarf an Prämedikation erwartet. Dass bei den Patient\*innen, die nach zum Teil jahrelanger Vortherapie mit Agalsidase beta in der Studie mit Pegunigalsidase alfa behandelt wurden, weniger IRR auftraten (siehe auch Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.9.7.1) ist daher besonders beachtlich und auf die geringe Immunogenität von Pegunigalsidase alfa zurückzuführen. Auch der Anteil an Patient\*innen, die eine Prämedikation vor der Infusion zur Kontrolle der Nebenwirkungen benötigte, zeigte sich nach einem Wechsel auf Pegunigalsidase alfa entgegen der Erwartungen nicht erhöht, sondern nahm stetig ab [46]. Mit Blick auf die Wahl der Infusionsgeschwindigkeit und der sich daraus ergebenden Infusionsdauer zeigte sich nach einem Wechsel auf Pegunigalsidase alfa kein Unterschied im Vergleich zur Weiterführung der Vortherapie. Nach wiederholter Infusion konnte unter Pegunigalsidase alfa im Durchschnitt sogar eine kürzere Infusionsdauer erreicht werden [48]. Dadurch stellt die Therapie mit Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu den etablierten ERT eine Erleichterung für die Patient\*innen dar. Zudem stellt Pegunigalsidase alfa für all jene Patient\*innen überhaupt wieder eine Behandlungsoption dar, die aufgrund von IRR unter anderen ERT ansonsten nicht mehr mit einer intravenösen Therapie behandelt werden können.

Als weiterer positiver Aspekt einer Therapie mit Pegunigalsidase alfa zeigte sich zudem, dass Patient\*innen im Krankheitsverlauf ein stabiles Schmerzniveau halten konnten, im Vergleich zu Patient\*innen unter Behandlung mit einer etablierten ERT jedoch tendenziell weniger und/oder seltener Schmerzmittel einnehmen mussten, um dieses Schmerzniveau zu halten (siehe Modul 4 Abschnitte 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.4 sowie 4.4.2). Mit Blick auf die bereits beschriebenen Komplikationen, die sich aus einer Begleittherapie mit Schmerzmittel ergeben können und die daher bei der Entscheidung über eine entsprechende Begleittherapie stets zu berücksichtigen sind, ist ein tendenziell geringerer Schmerzmittelbedarf unter Pegunigalsidase alfa positiv zu werten.

Bei guter Verträglichkeit der Infusionen mit Pegunigalsidase alfa besteht die Möglichkeit, diese im häuslichen Umfeld durchzuführen. Dies verringert den mit der Behandlung verbundenen zeitlichen und logistischen Aufwand und erleichtert die Integration der Therapie in den Alltag der Patient\*innen.

### *Härtefallprogramm*

Bis zum Zeitpunkt der Markteinführung von Pegunigalsidase alfa in Deutschland wurden Morbus-Fabry-Patient\*innen im Rahmen eines Härtefallprogramms (compassionate use program) behandelt. Das Härtefallprogramm wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bewilligt und am 29. November 2022 initiiert [49].

Im Sinne des Compassionate Use wird ein nicht zugelassenes oder ein nicht genehmigtes Arzneimittel, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patient\*innen zur Verfügung gestellt, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder als lebensbedrohend gilt und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können [50]. Das BfArM stimmt dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln

ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen unter bestimmten Voraussetzungen zu. § 21 Abs. 2 des Arzneimittelgesetz (AMG) sieht unter Nr. 3 vor:

*„3. Unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können; dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimittel; Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt. [...]“*

Derzeit befinden sich drei Patient\*innen im Härtefallprogramm (Stand: Juli 2023). Die Initiierung des Härtefallprogramms unterstreicht die Bedeutung der bestehenden Versorgungslücke für Patient\*innen mit Morbus Fabry.

#### *Fazit*

Pegunigalsidase alfa ist eine neue ERT in PEGylierter Form zur Behandlung des Morbus Fabry. Durch die PEGylierung werden einerseits eine größere Stabilität und längere Halbwertszeit erreicht, andererseits wird ein Teil der Epitope des Moleküls maskiert und so weniger Bindungsmöglichkeiten für ADA zur Verfügung gestellt. Somit steht erstmals eine Therapie zur Verfügung, bei der während des gesamten Dosierungsintervalls zu jedem Zeitpunkt aktives Enzym vorhanden ist. Die niedrige Immunogenität von Pegunigalsidase alfa reduziert das Risiko der Induktion von (neutralisierenden) ADA, sodass die langfristige Wirksamkeit der Therapie nicht durch ADA beeinträchtigt werden sollte. Es liegt nahe, dass auch Patient\*innen, die bereits ADA entwickelt haben, potenziell von einem Therapiewechsel auf Pegunigalsidase alfa profitieren können. Hintergrund dieser Annahme sind erste Untersuchungen, in denen eine geringere Kreuzreaktivität der unter Therapie mit Agalsidase alfa bzw. Agalsidase beta induzierten ADA gegenüber Pegunigalsidase alfa gezeigt wurde. Somit profitieren alle Patient\*innen von einem möglichst frühzeitigen Einsatz von Pegunigalsidase alfa, um das Risiko für die Bildung der ADA entweder von vornherein zu reduzieren oder trotz bestehender ADA eine wirksame Therapie zu erhalten. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien unter Pegunigalsidase alfa eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt, insbesondere in Bezug auf die infusionsbedingten Reaktionen. Somit stellt Pegunigalsidase alfa eine wirksame und sichere Therapieoption für alle Morbus-Fabry-Patient\*innen dar.

### **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.*

Da es sich bei Morbus Fabry um eine seltene Erkrankung handelt, sind epidemiologische Daten grundsätzlich mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Migalastat (Vorgangsnummer 2016-06-01-D225) erfolgte bereits eine Herleitung der Patientenzahlen für erwachsene Personen mit Morbus Fabry. Da die ermittelten Zahlen vom G-BA in seinen Beschluss übernommen wurden, wurde die Herleitung der Patientenzahlen in diesem Dossier in ähnlicher Weise vollzogen. Zur Identifikation relevanter Quellen zur Epidemiologie des Morbus Fabry wurde eine orientierende Literaturrecherche in der MEDLINE-Datenbank durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6). Im Vordergrund stand die Recherche nach epidemiologischen Angaben zur Situation in Deutschland; aufgrund der limitierten Datenlage wurden jedoch auch internationale Publikationen berücksichtigt. Literatur zur Prävalenz des Morbus Fabry basierend auf Neugeborenen screenings wurde nicht berücksichtigt. Die über derartige Studien ermittelten Prävalenzen liegen systematisch deutlich über den Werten, die basierend auf der Erfassung symptomatischer Patient\*innen berichtet werden. Dies lässt sich damit erklären, dass nicht alle Neugeborenen, bei denen anhand einer Genotypbestimmung oder eines In-vitro-Enzymaktivitätsassays das Vorliegen einer Mutation des *GLA*-Gens bzw. eines Enzymmangels diagnostiziert wird, im weiteren Verlauf auch tatsächlich symptomatisch erkranken und behandlungsbedürftig werden. Für die Ermittlung der Zielpopulation ist jedoch nur die Zahl der Patient\*innen von Bedeutung, die tatsächlich für eine Therapie mit Pegunigalsidase alfa in Frage kommen. Daher werden die Angaben zur Prävalenz aus Neugeborenen screenings nicht weiter berücksichtigt. Da Pegunigalsidase alfa nur für die Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit einer bestätigten Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase) zugelassen ist, wird auf die Versorgungssituation von Kindern in diesem Dossier nicht weiter eingegangen.

Bei der Suche nach Publikationen zur epidemiologischen Situation in Deutschland konnten keine relevanten Treffer identifiziert werden. Aufgrund der fehlenden spezifischen epidemiologischen Daten für die Fabry-Erkrankung in Deutschland wird die Prävalenz basierend auf Daten verschiedener internationaler epidemiologischer Studien geschätzt. Die für diesen Zweck herangezogenen Studien sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Eine im Rahmen der orientierender Literaturrecherche identifizierte Publikation zur Epidemiologie lysosomaler Speicherkrankheiten in Schweden [51] wurde ausgeschlossen, da hierbei weibliche Fabry-Patientinnen nicht berücksichtigt wurden. Die in der Publikation berichtete Prävalenz von 1,11 Erkrankten je 100.000 Einwohner\*innen bezieht sich daher nur auf Männer und kann nicht zur Berechnung der Prävalenz für beide Geschlechter im vorliegenden Dossier herangezogen werden.

Die identifizierten epidemiologischen Studien berichten jeweils entweder eine Angabe zur Geburtsprävalenz oder zur 1-Jahres-Prävalenz des Morbus Fabry. Sofern die Geburtsprävalenz angegeben wurde, wurde diese in die 1-Jahres-Prävalenz umgerechnet, um die Vergleichbarkeit der berichteten Epidemiologie des Morbus Fabry zu gewährleisten und im weiteren Verlauf die

Patientenzahl ermitteln zu können. Gemäß Orphanet, dem Internetportal für seltene Erkrankungen, kann dafür die folgende Formel verwendet werden [52]:

$$\text{Prävalenz} = \text{Geburtsprävalenz} \times \left( \frac{\text{Lebenserwartung des Patienten}}{\text{Allgemeine Lebenserwartung der Bevölkerung}} \right)$$

Basierend auf der aktuell gültigen deutschen Leitlinie wird für die Lebenserwartung der Morbus-Fabry-Patient\*innen ein Verlust von 10 Jahren für weibliche bzw. 20 Jahren für männliche Patienten angenommen [1]. Ausgehend von der aktuellen durchschnittlichen Lebenserwartung für Frauen und Männer in Deutschland, entsprechend 83,38 bzw. 78,54 Jahren [53], ergibt sich für Patient\*innen mit Morbus Fabry eine mittlere Lebenserwartung von 73,38 (Frauen) bzw. 58,54 Jahren (Männer). Aufgrund der leicht unterschiedlichen Anteile von Männern und Frauen in der deutschen Bevölkerung wird aus den berechneten geschlechtsspezifischen Prävalenzwerten ein gewichteter Mittelwert für die Gesamtbevölkerung berechnet.

In Tabelle 3-2 wird die Berechnung der 1-Jahres-Prävalenz aus den Geburtsprävalenzen der verschiedenen Publikationen dargestellt.

Tabelle 3-2: Berechnung der 1-Jahres-Prävalenzen

| <b>Berechnung des Umrechnungsfaktors für die 1-Jahres-Prävalenzen</b> |                                |                                      |   |  |   |   |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|---|
|   | <b>Anzahl<sup>a)</sup></b>     | <b>Anteil (%)</b>                    | <b>Lebens-<br/>erwartung<sup>b)</sup><br/>[Jahre]</b> | <b>Einschränkung<br/>der Lebens-<br/>erwartung bei<br/>Morbus<br/>Fabry<sup>c)</sup><br/>[Jahre]</b> | <b>Lebens-<br/>erwartung<br/>mit<br/>Morbus<br/>Fabry<br/>[Jahre]</b> | <b>Umrechnungs-<br/>faktor<sup>d)</sup></b> |
| <b>Männer</b>   | 41.559.052                     | 49,3                                 | 78,54   | 20   | 58,54   | 0,75  |
| <b>Frauen</b>   | 42.799.793                     | 50,7                                 | 83,38   | 10   | 73,38   | 0,88  |
| <b>Gesamt</b>   | 84.358.845                     |                                      |   |  |   |   |
| <b>Angaben zur Geburtsprävalenz aus der Literatur</b>                 |                                |                                      |   |  |   |   |
| <b>Publikation /<br/>Geburts-<br/>prävalenz<br/>(pro 100.000)</b>     | Orphanet,<br>2022 [52]<br>0,22 | Koto et<br>al., 2021<br>[54]<br>1,25 | Poupetova et<br>al., 2010<br>[55]<br>1,29             | Pinto et al.,<br>2004 [56]<br>0,12   | Meikle et<br>al., 1999<br>[57]<br>0,85                                | Poorthuis et al.,<br>1999 [58]<br>0,21      |
| <b>Berechnung der 1-Jahres-Prävalenzen</b>                            |                                |                                      |   |  |   |   |
| <b>Prävalenz<br/>Männer<br/>(pro 100.000)</b>                         | 0,16                           | 0,93                                 | 0,96  | 0,09   | 0,63  | 0,16  |
| <b>Prävalenz<br/>Frauen<br/>(pro 100.000)</b>                         | 0,19                           | 1,10                                 | 1,14  | 0,11   | 0,75  | 0,18  |
| <b>Gesamt-<br/>prävalenz<sup>e)</sup><br/>(pro 100.000)</b>           | 0,18                           | 1,02                                 | 1,05  | 0,10   | 0,69  | 0,17  |

a) Quelle: Statistisches Bundesamt – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Stichtag 31.12.2022) [59]

b) Quelle: Statistisches Bundesamt - Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel) für Periode 2019/2021 [53]

c) Quelle: dt. Leitlinie für Morbus Fabry [1]

d) Berechnungsformel abgeleitet aus Formel für 1-Jahres-Prävalenz: Lebenserwartung der Patient\*innen / Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung

e) gewichteter Mittelwert

Die aus den Geburtsprävalenzen berechneten 1-Jahres-Prävalenzen wurden in Tabelle 3-3 ergänzt.

Tabelle 3-3: Übersicht der publizierten Werte zur Prävalenz des Morbus Fabry

| Quelle  | Land / Region             | Geburts-<br>prävalenz<br>(pro 100.000)    | 1-Jahres-Prävalenz <sup>a)</sup><br>(pro 100.000)  | Bezugszeitraum |
|---|---------------------------|---|--|----------------|
| Effraimidis et al., 2022 [60]                                 | Dänemark                  | –   | <b>1,72</b><br>(1:58.000 <sup>b)</sup> )   | 2001–2019      |
| Jurickova et al., 2022 [61]                                   | Slowakei                  | –   | <b>0,88</b><br>(1:113.526 <sup>b)</sup> )  | 1999–2021      |
| Orphanet, 2022 [52]   | Europa                    | <b>0,22</b>                               | <b>0,18</b>  | keine Angabe   |
| Koto et al., 2021 [54]  | Japan                     | <b>1,25</b>                               | <b>1,02</b>  | 2018–2019      |
| Brennan et al., 2014 [62]                                     | England                   | –   | <b>2,04</b><br>(1:49.000 <sup>b)</sup> )   | 1981–2011      |
| Tsuboi et al., 2012 [63]                                      | Japan                     | –   | <b>0,25</b>  | 2003–2008      |
| Poupetova et al., 2010 [55]                                   | Tschechien                | <b>1,29</b>                               | <b>1,05</b>  | 1975–2008      |
| Pinto et al., 2004 [56]                                       | Portugal                  | <b>0,12</b>                               | <b>0,10</b>  | 1982–2001      |
| MacDermot et al., 2001a [27];<br>MacDermot et al., 2001b [64] | Vereinigtes<br>Königreich | –   | <b>0,28</b><br>(1:366.000 <sup>b)</sup> für Männer;<br>1:339.000 <sup>b)</sup> für Frauen) | keine Angabe   |
| Meikle et al., 1999 [57]                                      | Australien                | <b>0,85</b><br>(1:117.000 <sup>b)</sup> ) | <b>0,69</b>  | 1980–1996      |
| Poorthuis et al., 1999 [58]                                   | Niederlande               | <b>0,21</b>                               | <b>0,17</b>  | 1970–1996      |
| <b>Spanne der berichteten Prävalenzwerte</b>                  |                           |   | <b>0,10–2,04</b>   |                |

a) Die *kursiv gedruckten* Werte zur 1-Jahres-Prävalenz wurden aus den in der jeweiligen Quelle publizierten Angaben zur Geburtsprävalenz berechnet, siehe Tabelle 3-2

b) Angabe wie in der Publikation

Wie aus Tabelle 3-3 ersichtlich ist, weist Morbus Fabry zwischen verschiedenen Regionen der Welt unterschiedliche Schätzungen für die Prävalenz auf. Ein Grund für diese Differenzen könnte ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Bewusstsein für die Krankheit in den verschiedenen Regionen sein, sodass in einigen Ländern Ärzte deutlich seltener überhaupt an Morbus Fabry als eine mögliche Diagnose denken und demzufolge viele Patient\*innen gar nicht oder falsch diagnostiziert werden. Aber auch die Betroffenen selbst sind womöglich nicht über die Existenz ihrer Krankheit informiert bzw. arrangieren sich mit ihren Symptomen. Dies wird auch durch den individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverlauf begünstigt, der einfache Diagnosen erschwert und nicht für alle Betroffenen zu derartigen Beeinträchtigungen führt, die eine korrekte Diagnose mit anschließender Therapie notwendig erscheinen lassen.

Viele der Publikationen basieren zudem auf überwiegend retrospektiv erhobenen Daten, die teilweise einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten umfassen. Da sich sowohl die diagnostischen Methoden als auch das allgemeine Bewusstsein für seltene Erkrankungen wie Morbus

Fabry im Laufe der vergangenen Dekaden stark weiterentwickelt haben, sind ältere Daten daher tendenziell mit einer größeren Unsicherheit behaftet.

#### *Prävalenz des Morbus Fabry*

Bedingt durch die x-chromosomale Vererbung und die nur bei Frauen bedeutsame X-Chromosomeninaktivierung sind Männer etwas häufiger von einer Fabry-Erkrankung betroffen als Frauen (siehe Abschnitt 3.2.1). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden statistischen Unsicherheit bezüglich der epidemiologischen Daten zur geschlechtsspezifischen Prävalenz wird in diesem Dossier jedoch auf eine getrennte Berechnung der Patientenzahlen für die beiden Geschlechter verzichtet. Da für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa das Geschlecht der erkrankten Person keine therapeutische Relevanz hat, ist mit dem Verzicht auf eine geschlechterspezifische Betrachtung kein Informationsverlust verbunden.

Unter Berücksichtigung der identifizierten relevanten Literatur ergibt sich für die Prävalenz des Morbus Fabry eine Spanne von 0,10 bis 2,04 Fällen pro 100.000 Einwohner\*innen (siehe Tabelle 3-3). Zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahlen für Deutschland wird die theoretische Anzahl an Morbus-Fabry-Patient\*innen mit diesen beiden Extremwerten berechnet.

#### *Inzidenz des Morbus Fabry*

Da keine aussagekräftigen Schätzungen zur Inzidenz des Morbus Fabry in Deutschland aus der identifizierten Literatur ermittelt werden konnten, muss die Inzidenz auf Basis der ermittelten Prävalenz und der durchschnittlichen Erkrankungsdauer für Morbus-Fabry-Patient\*innen berechnet werden.

Ausgehend von der deutschen Leitlinie liegt das mittlere Manifestationsalter bei männlichen Patienten zwischen 3 und 10 Jahren und bei weiblichen Patientinnen zwischen 6 und 15 Jahren [1]. Das mittlere Alter bei symptomatischem Krankheitsbeginn liegt somit für Patienten bei 6,5 Jahren und für Patientinnen bei 10,5 Jahren. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 im Unterkapitel „Diagnose“ beschrieben, erfolgt die korrekte Diagnose eines Morbus Fabry für gewöhnlich mit deutlicher Verzögerung zum initialen Auftreten von Symptomen, und auch das Einleiten einer Therapie geschieht ebenfalls mit einer gewissen Verzögerung zur Diagnose [22]. Unabhängig davon wird zur Berechnung der Erkrankungsdauer das Auftreten der ersten Symptome als Startpunkt verwendet, da die Erkrankung bereits ab diesem Moment für die Patient\*innen relevant ist. Für die Berechnung der durchschnittlichen Erkrankungsdauer wird zudem die für Morbus-Fabry-Patient\*innen typische Lebenserwartung benötigt, die sich aus der allgemeinen Lebenserwartung abzüglich der geschlechterspezifischen Reduktion der Lebenserwartung durch eine Fabry-Erkrankung ergibt. Gemäß der deutschen Leitlinie muss diesbezüglich von einem Verlust von etwa 20 Lebensjahren für Männer und etwa 10 Jahren für Frauen ausgegangen werden [1]. Durch eine frühzeitige Diagnose mit nachfolgender Behandlung kann die Lebenserwartung verlängert werden, jedoch erfolgt vor allem für die Patient\*innen, die nicht frühzeitig über eine Familienanamnese diagnostiziert werden, die Diagnose bei Männern im Mittel mit etwa 35 Jahren, bei Frauen erst rund ein Jahrzehnt später [22, 60]. Somit bleiben diese Patient\*innen über einen langen Zeitraum unbehandelt, sodass von einer deutlichen

Reduktion der Lebenserwartung ausgegangen werden muss und die Angaben der deutschen Leitlinie übernommen werden. Daraus ergibt sich eine Erkrankungsdauer von rund 52 bzw. 63 Jahren für männliche respektive weibliche Morbus-Fabry-Patient\*innen (siehe Tabelle 3-4). Aufgrund der geschlechterspezifischen Unterschiede in der Erkrankungsdauer wird die Inzidenz für beide Geschlechter getrennt berechnet. Die dafür verwendete Formel ist ebenfalls der Publikation des Orphanet [52] entnommen:

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

Die Berechnung der Inzidenz von Morbus Fabry ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz von Morbus Fabry

|               | Lebens-<br>erwartung <sup>a)</sup><br>[Jahre] | Mittleres<br>Manifestations-<br>alter <sup>b)</sup><br>[Jahre] | Einschränkung<br>der Lebens-<br>erwartung<br>durch die<br>Erkrankung <sup>b)</sup><br>[Jahre] | Erkrankungs-<br>dauer <sup>c)</sup><br>[Jahre] | Inzidenz des Morbus<br>Fabry pro 100.000<br>pro Jahr <sup>d)</sup> |               |
|---------------|---|--|---|--|--|---------------|
|               |   |  |   |  | min.   | max.          |
| <b>Männer</b> | 78,54   | 6,5  | 20  | 52,04  | 0,0019   | <b>0,0392</b> |
| <b>Frauen</b> | 83,38   | 10,5   | 10  | 62,88  | <b>0,0016</b>  | 0,0324        |

min.: Minimum; max.: Maximum

Die **fettgedruckten** Inzidenzwerte als Extremwerte der möglichen Inzidenz wurden zur Berechnung der jährlichen Neuerkrankungen verwendet, um die maximale Spanne der erwarteten Neuerkrankungen abzubilden. Auf Grundlage der beiden Extremwerte der ermittelten Prävalenzspanne (0,10 und 2,04 Fälle pro 100.000 Einwohner, siehe Tabelle 3-3) werden somit jeweils ein minimaler und ein maximaler Wert für die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen berechnet.

- Quelle: Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel) für Periode 2019/2021 [53]
- Quelle: aktuelle dt. Leitlinie für Morbus Fabry [1]
- Berechnungsweg: Erkrankungsdauer = Lebenserwartung Allgemeinbevölkerung - Manifestationsalter - Einschränkung der Lebenserwartung durch die Erkrankung
- Berechnungsweg: Inzidenz = Prävalenz / Erkrankungsdauer

Basierend auf der berechneten Erkrankungsdauer für jedes Geschlecht und den publizierten Prävalenzwerten ergibt sich eine Inzidenz für Männer von 0,0019–0,0392 jährlichen Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern, für Frauen liegt die Inzidenz bei 0,0016–0,0324. Basierend auf den Extremwerten der möglichen Inzidenz (fettgedruckte Inzidenzwerte in Tabelle 3-4) ergibt sich ausgehend von einer Bevölkerung von 84.358.845 Einwohnern in Deutschland (Stichtag: 31.12.2022 [59]) eine Spanne von 2-34 Morbus-Fabry-Neuerkrankungen pro Jahr und dementsprechend eine mittlere erwartete Anzahl von jährlich 18 Morbus-Fabry-Neuerkrankungen (jeweils aufgerundet).

*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.*

Bedingt durch die genetischen Ursachen des Morbus Fabry kann davon ausgegangen werden, dass keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz zu erwarten sind. Es liegen

auch keine konkreten epidemiologischen Untersuchungen vor, die valide Aussagen zu erwarteten Änderungen bezüglich der Prävalenz oder Inzidenz zulassen. Daraus folgt die Annahme, dass sich die Prävalenz und Inzidenz in den kommenden 5 Jahren nicht verändern.

In Tabelle 3-5 wird die Entwicklung der totalen Patientenzahlen sowie die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen für die nächsten 5 Jahre, d. h. von 2024 bis 2028, dargestellt. Grundlage ist die Vorausberechnung der Bevölkerung des Statistischen Bundesamtes in der Variante mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenrate, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos [65]. Die berechneten Zahlen für die Prävalenz bzw. Inzidenz ergeben sich aus den ermittelten Spannen (Prävalenz: 0,10–2,04 je 100.000 Einwohner\*innen; Inzidenz: 0,0016–0,0392 je 100.000 Einwohner\*innen).

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

| Jahr <sup>a)</sup>   | 2023            | 2024            | 2025            | 2026            | 2027            | 2028            |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Bevölkerung in Deutschland <sup>b)</sup>                                 | 84.475.500      | 84.620.800      | 84.756.900      | 84.877.900      | 84.977.400      | 85.055.900      |
| Prävalenz (pro 100.000)  | 0,10–2,04       | 0,10–2,04       | 0,10–2,04       | 0,10–2,04       | 0,10–2,04       | 0,10–2,04       |
| Patient*innen mit Morbus Fabry in Deutschland (aufgerundet)              | 85–1724         | 85–1727         | 85–1729         | 85–1732         | 85–1734         | 86–1736         |
| Inzidenz (pro 100.000)   | 0,0016 – 0,0392 | 0,0016 – 0,0392 | 0,0016 – 0,0392 | 0,0016 – 0,0392 | 0,0016 – 0,0392 | 0,0016 – 0,0392 |
| Neuerkrankte Patient*innen mit Morbus Fabry in Deutschland (aufgerundet) | 2–34            | 2–34            | 2–34            | 2–34            | 2–34            | 2–34            |

a) Jeweils zum Stichtag 31.12.

b) Basierend auf der Bevölkerungsberechnungs-Variante G2L2W2 mit moderater Entwicklung von Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo [65]

### 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-Patient\*innen in der Zielpopulation

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes Arzneimittel)</b> | <b>Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b> | <b>Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b> |
|---|---|---|
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)                                  | 71–1431   | 62–1260   |

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.

Mit Rücksicht auf das durch die Zulassung gedeckte Anwendungsgebiet von Pegunigalsidase alfa ist grundsätzlich der Teil der Einwohner Deutschlands mit einem Alter unter 18 Jahren von der Zielpopulation auszuschließen. Basierend auf den aktuellen Angaben zur deutschen Bevölkerung mit Stand vom 31.12.2022 [66] beschränkt sich die potentielle Zielpopulation damit auf 70.107.122 Einwohner\*innen mit einem Alter von  $\geq 18$  Jahren. Die Gesamtzahl der GKV-Versicherten beruht auf den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), nach denen mit Stand vom 01.12.2022 insgesamt 74.271.046 Personen in der GKV versichert waren [67], was bezogen auf die Gesamtpopulation von 84.358.845 Einwohner\*innen einem Anteil von 88,0 % entspricht. Dieses relative Verhältnis wird auf den volljährigen Teil der Gesamtbevölkerung übertragen, um die Anzahl der volljährigen GKV-Versicherten zu berechnen.

Die Berechnung der tatsächlichen Patientenzahl in der Zielpopulation sowie die Anzahl der GKV-versicherten Morbus-Fabry-Patient\*innen nutzt die beiden Extremwerte der Prävalenzspanne, die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet wurden. Daraus ergibt sich für die erwachsene Gesamtbevölkerung eine Spanne von 71–1431 Patient\*innen und für die Population der erwachsenen GKV-Versicherten eine Spanne von 62–1260 Patient\*innen, die an Morbus Fabry erkrankt sind (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Berechnung der Patientenzahlen für Deutschland

|   | <b>Gesamtbevölkerung</b> | <b>GKV</b>               | <b>Quellen</b> |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Anzahl aller Personen                             | 84.358.845               | 74.271.046               | [66, 67]       |
| Anzahl aller Erwachsenen                          | 70.107.122               | 61.723.572 <sup>a)</sup> | [66]           |
| Anzahl aller Morbus-Fabry-Patient*innen           | 85–1721 <sup>b)</sup>    | 75–1516 <sup>b)</sup>    |                |
| Anzahl der erwachsenen Morbus-Fabry-Patient*innen | 71–1431 <sup>b)</sup>    | 62–1260 <sup>b)</sup>    |                |

Die *kursiv gedruckten* Zahlen wurden für die Ermittlung der Patientenzahl berechnet, die übrigen Zahlen entstammen den jeweiligen Quellen.

a) Berechnung basierend auf Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung (alle Personen) von 88,04 %.

b) Berechnung basierend auf Prävalenzspanne von 0,10–2,04 Patient\*innen je 100.000 Personen, siehe Tabelle 3-3

Die ermittelte Patientenzahl in der Gesamtbevölkerung von 85–1721 Personen mit Morbus Fabry entspricht, unter Berücksichtigung der insgesamt leicht gestiegenen Einwohnerzahl, den im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Migalastat ermittelten Patientenzahlen für die gesamtdeutsche Bevölkerung (Spanne: 81–1656) (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-225) [68]. Da sich das Anwendungsgebiet von Migalastat für die Nutzenbewertung D-225 ebenfalls auf Patient\*innen mit einer bestätigten Morbus Fabry Diagnose bezog, kann dieses Verfahren grundsätzlich als Vergleich herangezogen werden. Aufgrund der gemäß Zulassung nötigen Einschränkung der Zielpopulation von Migalastat auf Patient\*innen mit einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation [69], sind die im finalen Beschluss des G-BA genannten Patientenzahlen nicht direkt mit der Zielpopulation von Pegunigalsidase alfa vergleichbar [70]. Die hier dargelegte Berechnung der Patientenzahl für Pegunigalsidase alfa basiert jedoch auf analogen Überlegungen wie zu Migalastat, welche vom IQWiG nachvollzogen und übernommen wurden [68]. Da der G-BA die Patientenzahl von Migalastat in seinen Beschluss übernommen hat, wurde diese Herleitung für dieses Dossier ebenfalls herangezogen (abzüglich der Einschränkung der Zielpopulation auf bestimmte Mutationen).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 Patient\*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen                         | Ausmaß des<br>Zusatznutzens    | Anzahl der<br>Patient*innen<br>in der GKV |
|--|--|--------------------------------|---|
| Pegunigalsidase alfa   | Erwachsene Patient*innen mit<br>bestätigter Morbus Fabry Diagnose<br>(Mangel an $\alpha$ -Galaktosidase) | Beträchtlicher<br>Zusatznutzen | 62–1260                                   |

*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 Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patient\*innen in der Zielpopulation, da alle Patient\*innen, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Pegunigalsidase alfa in Frage kommen, von den Vorteilen dieses neuen Wirkstoffes profitieren. Auch die Subgruppenanalysen haben keine Hinweise darauf geliefert, dass der Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa auf eine Teilpopulation beschränkt ist (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.2).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

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

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs wurde die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, insbesondere international und national anerkannte Leitlinien, herangezogen.

Zur Recherche epidemiologischer Daten wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde die frei verfügbare Datenbank MEDLINE mithilfe der Suchoberfläche Pubmed nach relevanten Publikationen durchsucht, wobei die folgenden Suchbegriffe (inklusive trunkierter Varianten) verwendet wurden: „fabry“, „fabry disease“, „alpha-galactosidase A deficiency“, „epidemiology“, „prevalence“, „incidence“, „register“, „cohort study“. Die initiale Suche wurde am 05.12.2022 durchgeführt und auf den Zeitraum ab dem Jahr 2017 beschränkt. Aufgrund der Datenlage wurde die Suche anschließend auf den Zeitraum ab dem Jahr 2010 ausgeweitet und darüber hinaus in Reviews zitierte Einzelpublikationen gezielt herausgesucht. Es wurde keine systematische Recherche mit formalem Ein- und Ausschluss von Suchergebnissen mittels vordefinierter Kriterien vorgenommen. Die Literatursuche wurde am 24.07.2023 erneut durchgeführt und etwaige seit der initialen Suche neu erschienenen Publikationen geprüft.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patient\*innen wurden Daten des Statistischen Bundesamtes sowie Informationen des BMG herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Üçeyler N. et al. (2022): Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie (In: Deutscher Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.)). [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://dgn.org/leitlinie/216>.
2. Amodio F, Caiazza M, Monda E, Rubino M, Capodicasa L, Chiosi F, et al. (2022): An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. *Biomolecules*; 12(10)
3. Viggiano E, Politano L (2021): X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*; 22(14)
4. Linhart A, Paleček T (2021): Narrative review on Morbus Fabry: diagnosis and management of cardiac manifestations. *Cardiovasc Diagn Ther*; 11(2):650-60.
5. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. (2018): Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*; 123(4):416-27.
6. Germain DP (2010): Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*; 5:30.

7. Oder D, Verghe D, Ertl G, Wanner C, Nordbeck P (2016): Case report of a 45-year old female Fabry disease patient carrying two alpha-galactosidase A gene mutation alleles. *BMC Med Genet*; 17(1):46.
8. Fernández-Pereira C, San Millán-Tejado B, Gallardo-Gómez M, Pérez-Márquez T, Alves-Villar M, Melcón-Crespo C, et al. (2021): Therapeutic Approaches in Lysosomal Storage Diseases. *Biomolecules*; 11(12)
9. Kolter T, Sandhoff K (2006): Sphingolipid metabolism diseases. *Biochim Biophys Acta*; 1758(12):2057-79.
10. Tøndel C, Thurberg BL, DasMahapatra P, Lyn N, Maski M, Batista JL, et al. (2022): Clinical relevance of globotriaosylceramide accumulation in Fabry disease and the effect of agalsidase beta in affected tissues. *Mol Genet Metab*; 137(4):328-41.
11. Schiffmann R, Ries M (2016): Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset. *Pediatr Neurol*; 64:10-20.
12. Waldek S, Patel MR, 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. *Genet Med*; 11(11):790-6.
13. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. (2009): Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*; 46(8):548-52.
14. El-Abassi R, Singhal D, England JD (2014): Fabry's disease. *J Neurol Sci*; 344(1-2):5-19.
15. Mehta A, Hughes DA (2002): Fabry Disease. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al.: *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2022.
16. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. (2017): Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*; 28(5):1631-41.
17. Ivleva A, Weith E, Mehta A, Hughes DA (2018): The Influence of Patient-Reported Joint Manifestations on Quality of Life in Fabry Patients. *JIMD Rep*; 41:37-45.
18. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. (2016): Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther*; 22(7):568-76.
19. Arends M, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M (2018): Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inher Metab Dis*; 41(1):141-9.
20. Morand O, Johnson J, Walter J, Atkinson L, Kline G, Frey A, et al. (2019): Symptoms and Quality of Life in Patients with Fabry Disease: Results from an International Patient Survey. *Adv Ther*; 36(10):2866-80.
21. Liao MF, Hsu JL, Fung HC, Kuo HC, Chu CC, Chang HS, et al. (2022): The correlation of small fiber neuropathy with pain intensity and age in patients with Fabry's disease: A cross sectional study within a large Taiwanese family. *Biomed J*; 45(2):406-13.
22. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, et al. (2022): Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*; 17(1):238.

23. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. (2009): Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*; 40(5):1557-63.
24. Weckmann G, Chenot, J.-F., Stracke, S. (2019): S3 Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. [Zugriff: 14.07.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-0481\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0481_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf).
25. Wagner M, Krämer J, Blohm E, Vergo D, Weidemann F, Breunig F, et al. (2014): Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC Nephrol*; 15:188.
26. Radulescu D, Crisan D, Militaru V, Buzdugan E, Stoicescu L, Grosu A, et al. (2022): Gastrointestinal Manifestations and Treatment Options in Fabry Disease Patients. A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis*; 31(1):98-106.
27. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH (2001): Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*; 38(11):750-60.
28. Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M (2015): Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*; 10:77.
29. Chiesi Farmaceutici Sp.A. (2023): Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Lenders M, Brand E (2021): Mechanisms of Neutralizing Anti-drug Antibody Formation and Clinical Relevance on Therapeutic Efficacy of Enzyme Replacement Therapies in Fabry Disease. *Drugs*; 81(17):1969-81.
31. Sanofi B.V. (2001): Fabrazyme 35 mg Fabrazyme 5 mg; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Takeda Pharmaceuticals International AG (2001): Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. (2018): Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*; 55(5):351-8.
34. Dingman R, Balu-Iyer SV (2019): Immunogenicity of Protein Pharmaceuticals. *J Pharm Sci*; 108(5):1637-54.
35. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E (2016): Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*; 27(1):256-64.
36. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M (2019): Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol Genet Metab*; 126(2):162-8.
37. Lenders M, Pollmann S, Terlinden M, Brand E (2022): Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Mol Ther Methods Clin Dev*; 26:323-30.
38. Lingala RP, Fikry J, Veligatla V, Goker-Alpan O (2020): The Interaction of Innate and Adaptive Immunity and Stabilization of Mast Cell Activation in Management of Infusion Related Reactions in Patients with Fabry Disease. *Int J Mol Sci*; 21(19)

39. Nicholls K, Bleasel K, Becker G (2012): Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy. *JIMD Rep*; 5:109-12.
40. Tsukimura T, Tayama Y, Shiga T, Hirai K, Togawa T, Sakuraba H (2020): Anti-drug antibody formation in Japanese Fabry patients following enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep*; 25:100650.
41. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. (2015): Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*; 10:36.
42. Tesmoingt C, Lidove O, Reberga A, Thetis M, Ackaert C, Nicaise P, et al. (2009): Enzyme therapy in Fabry disease: severe adverse events associated with anti-agalsidase cross-reactive IgG antibodies. *Br J Clin Pharmacol*; 68(5):765-9.
43. Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I (2022): Chaperone Therapy in Fabry Disease. *Int J Mol Sci*; 23(3)
44. Nowak A, Huynh-Do U, Krayenbuehl PA, Beuschlein F, Schiffmann R, Barbey F (2020): Fabry disease genotype, phenotype, and migalastat amenability: Insights from a national cohort. *J Inherit Metab Dis*; 43(2):326-33.
45. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB, et al. (2019): Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis*; 42(3):534-44.
46. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report (EPAR) Elfabrio; Procedure No. EMEA/H/C/005618/0000. [Zugriff: 26.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elfabrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elfabrio-epar-public-assessment-report_en.pdf).
47. European Medicines Agency (EMA) (2004): Fabrazyme: EPAR - Scientific discussion. [Zugriff: 23.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/fabrazyme-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/fabrazyme-epar-scientific-discussion_en.pdf).
48. Protalix Ltd. (2022): Clinical Study Report - Protocol PB-102-F20 - A Randomized, Double-blind, Active Control Study of the Safety and Efficacy of PRX-102 Compared to Agalsidase Beta on Renal Function in Patients with Fabry Disease Previously Treated with Agalsidase Beta (The BALANCE Study).
49. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2023): Aktuell laufende und bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramme. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html>.
50. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2017): Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf;jsessionid=2F2BA935FA41084E60A09877C8FADDC4.intranet232?\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf;jsessionid=2F2BA935FA41084E60A09877C8FADDC4.intranet232?_blob=publicationFile).
51. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE (2014): Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*; 103(12):1258-63.

52. Orphanet (2022): Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Nummer 1 Januar 2022. [Zugriff: 06.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf).
53. Statistisches Bundesamt (2022): Durchschnittliche Lebenserwartung nach Geschlecht und vollendetem Alter - Sterbetafel (Periodentafel). [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschluessel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080>.
54. Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, et al. (2021): Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*; 133(3):277-88.
55. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M (2010): The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis*; 33(4):387-96.
56. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. (2004): Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*; 12(2):87-92.
57. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999): Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*; 281(3):249-54.
58. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. (1999): The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*; 105(1-2):151-6.
59. Statistisches Bundesamt (2023): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022, Stichtag 31.12.2022. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
60. Effraimidis G, Rasmussen Å K, Dunoe M, Hasholt LF, Wibrand F, Sorensen SS, et al. (2022): Systematic cascade screening in the Danish Fabry Disease Centre: 20 years of a national single-centre experience. *PLoS One*; 17(11):e0277767.
61. Jurickova K, Jungova P, Petrovic R, Mattosova S, Hlavata T, Kostalova L, et al. (2022): Fabry Disease in Slovakia: How the Situation Has Changed over 20 Years of Treatment. *J Pers Med*; 12(6)
62. Brennan P, Parkes O (2014): Case-finding in Fabry disease: experience from the North of England. *J Inherit Metab Dis*; 37(1):103-7.
63. 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(4):370-4.
64. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH (2001): Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*; 38(11):769-75.
65. Statistisches Bundesamt (2023): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>.

66. Statistisches Bundesamt (2023): Bevölkerung nach Altersgruppen. [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
67. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2022. [Zugriff: 03.07.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_Dezember\\_2022\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf).
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte - Nr. 429 - Migalastat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V - Dossierbewertung. [Zugriff: 07.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1506/2016-06-01\\_D-225\\_Migalastat\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1506/2016-06-01_D-225_Migalastat_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG.pdf).
69. Amicus Therapeutics Europe Ltd. (2016): Galafold 123 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Migalastat; Verfahrensnummer D-225. [Zugriff: 11.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Migalastat\\_D-225\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_BAnz.pdf).

### 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 3-17 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 Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungsmodus              | Anzahl Behandlungen pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|-------------------------------|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |                               |   |   |
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | Alle 2 Wochen<br>1 mg/kg KG   | 26,1  | 1   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |                               |   |   |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>   |   |                               |   |   |
| Agalsidase alfa (Replagal®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | Alle 2 Wochen<br>0,2 mg/kg KG | 26,1  | 1   |
| Agalsidase beta (Fabrazyme®)<br>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | Alle 2 Wochen<br>1 mg/kg KG   | 26,1  | 1   |
| <b>Chaperontherapie<sup>a)</sup></b>   |   |                               |   |   |
| Migalastat (Galafold™)<br>Hartkapsel   | Erwachsene Patient*innen mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation | Jeden zweiten Tag<br>123 mg   | 182,5   | 1   |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient*in und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> |   |                               |   |   |
| a) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.<br>KG: Körpergewicht   |   |                               |   |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Zu bewertendes Arzneimittel: Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)

Das zu bewertende Arzneimittel Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) wird entsprechend der Fachinformation einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosierung liegt bei 1 mg/kg Körpergewicht [1].

Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema ergeben sich pro Jahr 26,1 Behandlungen in einem zweiwöchigen Zyklus mit Elfabrio®.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

#### *Enzymersatztherapien (ERT)*

##### ***Agalsidase alfa (Replagal®)***

Agalsidase alfa (Replagal®) wird nach Fachinformation alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht [2]. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema ergeben sich 26,1 Behandlungen in einem zweiwöchigen Zyklus pro Patient\*in pro Jahr mit Replagal®.

##### ***Agalsidase beta (Fabrazyme®)***

Agalsidase beta (Fabrazyme®) wird nach Fachinformation alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht [3]. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema ergeben sich 26,1 Behandlungen in einem zweiwöchigen Zyklus pro Patient\*in pro Jahr mit Fabrazyme®.

#### *Chaperontherapie*

##### ***Migalastat (Galafold™)***

Migalastat (Galafold™) wird nach Fachinformation alle zwei Tage als eine Hartkapsel mit 123 mg verabreicht [4]. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation nicht angegeben, daher wird von einer Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema ergeben sich 182,5 Behandlungen pro Patient\*in pro Jahr mit Galafold™.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs weist die Geschäftsstelle des G-BA darauf hin, dass die Behandlung mit Migalastat nur bei Patient\*innen erfolgen darf, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde. „Nur für diese Population ist Migalastat eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption.“ [5].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient\*in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungsmodus              | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|---|---|-------------------------------|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |                               |  |
| Pegunigalsidase alfa<br>(Elfabrio®)<br>Konzentrat zur Herstellung<br>einer Infusionslösung  | Erwachsene<br>Patient*innen mit<br>bestätigter Morbus<br>Fabry Diagnose   | Alle 2 Wochen<br>1 mg/kg KG   | 26,1   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |                               |  |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>  |   |                               |  |
| Agalsidase alfa<br>(Replagal®)<br>Konzentrat zur Herstellung<br>einer Infusionslösung   | Erwachsene<br>Patient*innen mit<br>bestätigter Morbus<br>Fabry Diagnose   | Alle 2 Wochen<br>0,2 mg/kg KG | 26,1   |
| Agalsidase beta<br>(Fabrazyme®)<br>Pulver für ein Konzentrat zur<br>Herstellung einer<br>Infusionslösung  | Erwachsene<br>Patient*innen mit<br>bestätigter Morbus<br>Fabry Diagnose   | Alle 2 Wochen<br>1 mg/kg KG   | 26,1   |
| <b>Chaperontherapie<sup>a)</sup></b>  |   |                               |  |
| Migalastat<br>(Galafold™)<br>Hartkapsel   | Erwachsene<br>Patient*innen mit<br>Morbus Fabry und<br>einer auf die<br>Behandlung<br>ansprechenden<br>Mutation | Jeden zweiten Tag<br>123 mg   | 182,5  |
| <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> |   |                               |  |
| a) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.<br>KG: Körpergewicht  |   |                               |  |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient\*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)  | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |   |   |   |
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | 26,1  | 77,7 mg (4 Durchstechflaschen à 20 mg Elfabrio®) <sup>a)</sup>                                  | 2.027,97 mg (104,4 Durchstechflaschen à 20 mg Elfabrio®)  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |   |   |   |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>   |   |   |   |   |
| Agalsidase alfa (Replagal®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | 26,1  | 15,54 mg (5 Durchstechflaschen à 3,5 mg Replagal®) <sup>a)</sup>                                | 405,59 mg (130,5 Durchstechflaschen à 3,5 mg Replagal®)   |
| Agalsidase beta (Fabrazyme®)<br>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | 26,1  | 77,7 mg (2 Durchstechflaschen à 5 mg und 2 Durchstechflaschen à 35 mg Fabrazyme®) <sup>a)</sup> | 2.027,97 mg (52,2 Durchstechflaschen à 5 mg und 52,2 Durchstechflaschen à 35 mg Fabrazyme®)   |
| <b>Chaperontherapie<sup>b)</sup></b>   |   |   |   |   |
| Migalastat (Galafold™)<br>Hartkapsel   | Erwachsene Patient*innen mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation | 182,5   | 123 mg (1 Hartkapsel à 123 mg Galafold)   | 22.447,5 mg (182,5 Hartkapseln à 123 mg Galafold™)  |
| a) Die Angaben zur Anzahl an Durchstechflaschen inkludieren Verwurf für das zu bewertende Arzneimittel sowie die ERT in der zweckmäßigen Vergleichstherapie. |   |   |   |   |
| b) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.  |   |   |   |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient\*in in Tabelle 3-11 erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und den errechneten Behandlungstage pro Jahr. Laut Statistischem Bundesamt beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77,7 kg für das Jahr 2021 [6].

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) [1].

Die Fachinformation von Pegunigalsidase alfa sieht für die Behandlung im zweiwöchentlichen Rhythmus eine Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht vor. Unter Bezugnahme auf das statistische Bundesamt und das Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich eine Dosis von 77,7 mg pro Gabe. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 2.027,97 mg. Je Gabe werden vier Durchstechflaschen à 20 mg Elfabrio® verbraucht, das entspricht einem Jahresverbrauch von 104,4 Durchstechflaschen inklusive Verwurf.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Enzyersatztherapien (ERT)*

#### **Agalsidase alfa (Replagal®)**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Agalsidase alfa [2]. Die Dosis entspricht 0,2 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Unter Bezugnahme auf das Statistische Bundesamt und das Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich eine Dosis von 15,54 mg pro Gabe. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 405,59 mg. Je Gabe werden fünf Durchstechflaschen à 3,5 mg Replagal® verbraucht, das entspricht einem Jahresverbrauch von 130,5 Durchstechflaschen inklusive Verwurf.

#### **Agalsidase beta (Fabrazyme®)**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Agalsidase beta [3]. Die Dosis entspricht 1 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Unter Bezugnahme auf das Statistische Bundesamt und das Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich eine Dosis von 77,7 mg pro Gabe. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 2.027,97 mg. Für jede Gabe werden insgesamt vier Durchstechflaschen mit zwei unterschiedlichen Wirkstärken verbraucht: 2 x 3,5 mg und 2 x 35 mg Fabrazyme®. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 52,2 Durchstechflaschen à 3,5 mg Fabrazyme® und 52,2 Durchstechflaschen à 35 mg Fabrazyme® inklusive Verwurf.

*Chaperontherapie*

#### **Migalastat (Galafold™)**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Migalastat [4]. Die Dosis entspricht 123 mg alle zwei Tage als kontinuierliche Gabe. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 22.447,5 mg Galafold™, was einem Verbrauch von 182,5 Hartkapseln pro Patient\*in pro Jahr entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 nicht-medikamentösen 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 3-12: 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>   |  |   |
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>1 Stück   20 mg<br>PZN: 18374913<br>AVP: 3.638,13 €   | 3.280,97 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 355,16 € <sup>b)</sup> ]    |
|  | Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>5 Stück   20 mg<br>PZN: 18374936<br>AVP: 18.148,95 €  | 16.371,13 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 1.775,82 € <sup>b)</sup> ] |
|  | Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>10 Stück   20 mg<br>PZN: 18374942<br>AVP: 36.287,47 €   | 32.733,83 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 3.551,64 € <sup>b)</sup> ] |
|  | Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>1 Stück   5 mg<br>PZN: 18374882<br>AVP: 917,36 €  | 826,57 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 88,79 € <sup>b)</sup> ]       |

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung<br>(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   |
|--|---|---|
|  | Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>5 Stück   5 mg<br>PZN: 18374899<br>AVP: 4.545,06 €   | 4.099,10 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 443,96 € <sup>b)</sup>    |
|  | Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>10 Stück   5 mg<br>PZN: 18374907<br>AVP: 9.079,69 €  | 8.189,78 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 887,91 € <sup>b)</sup>    |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |   |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>   |   |   |
| Agalsidase alfa<br>(Replagal®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>10 Stück   3.5 mg<br>PZN: 3123269<br>AVP: 28.586,41 €  | 25.791,35 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 2.793,06 € <sup>b)</sup> |
| Agalsidase beta<br>(Fabrazyme®)<br>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>5 Stück   5 mg<br>PZN: 12471437<br>AVP: 4.076,08 €  | 3.676,04 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 398,04 € <sup>b)</sup>    |
|  | Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung<br>10 Stück   35 mg<br>PZN: 1593350<br>AVP: 56.929,96 €   | 51.355,35 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 5.572,61 € <sup>b)</sup> |
| <b>Chaperontherapie<sup>c)</sup></b>   |   |   |
| Migalastat<br>(Galafold™)<br>Hartkapsel  | Galafold 123 mg Hartkapsel<br>14 Stück   123 mg<br>PZN: 11605338<br>AVP: 18.768,88 €  | 18.003,59 €<br>[2,00 € <sup>a)</sup> ; 763,29 € <sup>b)</sup>   |
| PZN: Pharmazentralnummer<br>AVP: Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis<br>a) Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V (Apothekenrabatt)<br>b) Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V<br>c) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.<br>Stand Lauer-Taxe: 01.09.2023 |   |   |

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

**Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung**

Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden der Lauer-Taxe entnommen (*cf.* Tabelle 3-12). Die Preisabfragen erfolgten letztmalig am 01.09.2023. Es wurden zur Ermittlung der realen Kosten folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerrabatt)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) sind für keinen der in Tabelle 3-12 aufgeführten Wirkstoffe in der Lauer-Taxe ausgewiesen und werden daher sowohl in dieser als auch den folgenden Tabellen nicht dargestellt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-12 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

### 3.3.3.1 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-13 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Produkt  | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro      | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient*in in Packungen        | AM-Kosten pro Patient*in pro Jahr |
|--|--|--|---|-----------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |  |   |                                   |
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Elfabrio®<br>Packung mit je 10 Durchstechflaschen à 20 mg  | 32.733,83 €<br>[2,00 € <sup>a</sup> ;<br>3.551,64 € <sup>b</sup> ] | 10,44 Packungen mit je 10 Durchstechflaschen à 20 mg Elfabrio®  | 341.741,19 €                      |
|  | <b>Elfabrio®: 341.741,19 €</b>                             |  |   |                                   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |  |   |                                   |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>   |  |  |   |                                   |
| Agalsidase alfa (Replagal®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | Replagal®<br>Packung mit je 10 Durchstechflaschen à 3,5 mg | 25.791,35 €<br>[2,00 € <sup>a</sup> ;<br>2.793,06 € <sup>b</sup> ] | 13,05 Packungen mit je 10 Durchstechflaschen à 3,5 mg Replagal® | 336.577,12 €                      |
|  | <b>Replagal®: 336.577,12 €</b>                             |  |   |                                   |
| Agalsidase beta (Fabrazyme®)<br>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | Fabrazyme®<br>Packung mit je 5 Durchstechflaschen à 5 mg   | 3.676,04 €<br>[2,00 € <sup>a</sup> ;<br>398,04 € <sup>b</sup> ]    | 10,44 Packungen mit je 5 Durchstechflaschen à 5 mg Fabrazyme®   | 38.377,86 €                       |
|  | Fabrazyme®<br>Packung mit je 10 Durchstechflaschen à 35 mg | 51.355,35 €<br>[2,00 € <sup>a</sup> ;<br>5.572,61 € <sup>b</sup> ] | 5,22 Packungen mit je 10 Durchstechflaschen à 35 mg Fabrazyme®  | 268.074,93 €                      |
|  | <b>Fabrazyme®: 306.452,79 €</b>                            |  |   |                                   |
| <b>Chaperontherapie<sup>c)</sup></b>   |  |  |   |                                   |
| Migalastat (Galafold™)<br>Hartkapsel   | Galafold™<br>Packung mit je 14 Hartkapseln à 123 mg        | 18.003,59 €<br>[2,00 € <sup>a</sup> ;<br>763,29 € <sup>b</sup> ]   | 13,04 Packungen mit je 14 Hartkapseln à 123 mg Galafold™        | 234.689,66 €                      |
|  | <b>Galafold™: 234.689,66 €</b>                             |  |   |                                   |
| <p>a) Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V (Apothekenrabatt)<br/> b) Rabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V<br/> c) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.<br/> Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr erfolgte unter Verwendung der <b>ungerundeten</b> Packungszahl. Die Angaben inkludieren Verwurf.<br/> Stand Lauer-Tabax: 01.09.2023</p> |  |  |   |                                   |

### 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 3-14 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 3-14: 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*in pro Jahr |
|--|--|---|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |  |  |
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose | Infusion; Betreuung und Nachbeobachtung   | je einmal pro Behandlungstag   | je 26,1  |

| 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*in pro Jahr |
|---|---|---|--|--|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |  |  |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>  |   |   |  |  |
| Agalsidase alfa (Replagal®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung                 | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | Infusion; Betreuung und Nachbeobachtung   | je einmal pro Behandlungstag   | je 26,1  |
| Agalsidase beta (Fabrazyme®)<br>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | Infusion; Betreuung und Nachbeobachtung   | je einmal pro Behandlungstag   | je 26,1  |
| <b>Chaperontherapie<sup>a)</sup></b>  |   |   |  |  |
| Migalastat (Galafold™)<br>Hartkapsel  | Erwachsene Patient*innen mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation | keine                                     | keine  | keine  |
| a) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.           |   |   |  |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der Fachinformationen von Pegunigalsidase alfa sowie der zwei Wirkstoffe der zVT für eine Enzymersatztherapie (Agalsidase alfa und Agalsidase beta) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Verbindung mit einer Therapie unter Einsatz dieser Wirkstoffe erforderlich (intravasale Infusion sowie Beobachtung und Betreuung der Patient\*innen während und nach der Infusion) [1-3].

Bei der Therapie mit Migalastat sind gemäß der Fachinformation keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| <b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b> | <b>Kosten pro Leistung in Euro</b> |
|--|------------------------------------|
| Infusion   | Nicht quantifizierbar              |
| Betreuung und Nachbeobachtung                              | Nicht quantifizierbar              |

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

Die Kosten der identifizierten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen lassen sich nicht quantifizieren, da die Leistungen weder für die beiden Wirkstoffe der zVT für eine Enzymersatztherapie, noch für Pegunigalsidase alfa über derzeit bestehende EBM-Ziffern adäquat abgerechnet werden können. Darüber hinaus bestehen patientenindividuelle Unterschiede im konkreten zeitlichen Ausmaß der Leistungen, sodass sich gegebenenfalls auch die Kosten patientenindividuell unterscheiden.

Da für die Abrechnung dieser Leistungen für Pegunigalsidase alfa keine der existierenden Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) herangezogen werden können, wird um eine Prüfung der Erforderlichkeit der Anpassung des EBM gebeten (siehe Abschnitt 3.5).

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient\*in)

| <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b> | <b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>         | <b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b> | <b>Zusatzkosten pro Patient*in pro Jahr in Euro</b> |
|---|--|--|---|
| <b><i>Zu bewertendes Arzneimittel</i></b>   |  |  |   |
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung          | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose | Infusion;<br>Betreuung und Nachbeobachtung                 | nicht quantifizierbar                               |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)          | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient*in pro Jahr in Euro |
|---|---|---|--|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |  |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>  |   |   |  |
| Agalsidase alfa (Replagal®)<br>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung                 | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | Infusion;<br>Betreuung und<br>Nachbeobachtung       | nicht quantifizierbar                        |
| Agalsidase beta (Fabrazyme®)<br>Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | Infusion;<br>Betreuung und<br>Nachbeobachtung       | nicht quantifizierbar                        |
| <b>Chaperontherapie<sup>a)</sup></b>  |   |   |  |
| Migalastat (Galafold™)<br>Hartkapsel  | Erwachsene Patient*innen mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation | keine   | 0,00 €                                       |
| a) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.           |   |   |  |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient\*in)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe  | Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in € |
|--|---|---|--|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |   |  |  |  |
| Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | 341.741,19 €                                    | nicht quantifizierbar  | 0,00 € <sup>a)</sup>   | 341.741,19 €                             |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |   |  |  |  |
| <b>Enzymersatztherapie (ERT)</b>   |   |   |  |  |  |
| Agalsidase alfa (Replagal®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | 336.577,12 €                                    | nicht quantifizierbar  | 0,00 € <sup>a)</sup>   | 336.577,12 €                             |
| Agalsidase beta (Fabrazyme®) Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | Erwachsene Patient*innen mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose                                | 306.452,79 €                                    | nicht quantifizierbar  | 0,00 € <sup>a)</sup>   | 306.452,79 €                             |
| <b>Chaperontherapie<sup>b)</sup></b>   |   |   |  |  |  |
| Migalastat (Galafold™) Hartkapsel  | Erwachsene Patient*innen mit Morbus Fabry und einer auf die Behandlung ansprechenden Mutation | 234.689,66 €                                    | 0,00 €   | 0,00 €   | 234.689,66 €                             |
| <p>a) In der aktuellen Version zur Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen ist kein konkreter Zuschlag für die Zubereitung einer Lösung mit Pegunigalsidase alfa, Agalsidase alfa, Agalsidase beta oder allgemein von Enzymersatztherapien vermerkt. Daher werden die Kosten für die Zubereitung einer parenteralen Lösung mittels Hilfstaxe ausgelassen.</p> <p>b) Nur für Patient*innen die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.</p> |   |   |  |  |  |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

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

Die Anzahl der GKV-Patient\*innen in der Zielpopulation für die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa beträgt zwischen 62 und 1260 Patient\*innen (siehe Abschnitt 3.2.4). Grundsätzlich ist eine Behandlung mit Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) für alle Patient\*innen in der Zielpopulation möglich, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Allerdings wird der erwartete Versorgungsanteil von Elfabrio® im Anwendungsgebiet Morbus Fabry deutlich niedriger eingeschätzt als die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete maximale Anzahl an potenziellen Patient\*innen. Mit den beiden Wirkstoffen Agalsidase alfa und Agalsidase beta für die Durchführung einer Enzymersatztherapie stehen mehrere langjährig etablierte Therapiealternativen zur Verfügung, wodurch der erwartete Versorgungsanteil reduziert wird. Darüber hinaus besteht für einen kleinen Teil der Patientenpopulation mit dem Wirkstoff Migalastat die Möglichkeit, eine Chaperontherapie durchzuführen. Die geringe Größe der Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Migalastat in Frage kommt, ist bedingt durch die Einschränkungen zur Anwendung gemäß Fachinformation. Entsprechend der Zulassung ist die Behandlung mit Migalastat nur bei Patient\*innen zugelassen, bei denen eine auf die Behandlung ansprechende Mutation nachgewiesen wurde und deren eGFR über 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liegt [4, 7]. Des Weiteren wird die Anwendung von Migalastat bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, sowie während einer Schwangerschaft nicht empfohlen. Zudem kam es im Tierversuch unter allen beurteilten Dosierungen bei männlichen Ratten zu einer vorübergehenden, vollständig reversiblen Infertilität, und ähnliche Ergebnisse wurden auch präklinisch nach der Behandlung mit anderen Imino-Zuckern festgestellt [4]. In der Fachinformation von Migalastat werden keine weiteren Konsequenzen aus diesen Daten abgeleitet [4], jedoch erscheint es nachvollziehbar, dass somit die Behandlung mittels Migalastat von Männern bei bestehendem Kinderwunsch ebenfalls nicht zu empfehlen ist.

Auch Präferenzen der Patient\*innen bezüglich der Art der Therapie als auch die Darreichungsform können den Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels beeinflussen. Ein kompetitives Marktumfeld sowie nationale und regionale Steuerungsmechanismen des deutschen Gesundheitswesens beeinflussen zusätzlich die Anzahl der Patient\*innen, die mit Elfabrio® versorgt werden.

### **Kontraindikationen**

Die Fachinformation für Pegunigalsidase alfa nennt als Kontraindikation gegen die Behandlung mit Pegunigalsidase alfa nur die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparats [1].

Belastbare Aussagen, wie viele Patient\*innen von den Kontraindikationen betroffen sind, lassen sich zum derzeitigen Zeitpunkt nicht angeben. Daher sind keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Pegunigalsidase alfa abschätzbar.

### **Therapieabbrüche**

Eine Behandlung mit Pegunigalsidase alfa (1 mg/kg Körpergewicht im zweiwöchentlichen Rhythmus) führte zu einer Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse von 3,8 % (2 von 52) (Studie BALANCE, Siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1). Die Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant. Daher kann nicht mit einer bedeutsamen Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen gerechnet werden.

### **Ambulant versus stationär**

Eine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung wird als nicht notwendig erachtet, da die Behandlung mit den Enzyersatztherapien als ambulante Leistung ausgelegt ist und bei kontinuierlichem Ausbleiben von Infusionsreaktionen auch im häuslichen Umfeld der Patient\*innen durchgeführt werden kann [1-3]. Die Therapie mit Migalastat kann aufgrund der oralen Einnahme grundsätzlich zuhause erfolgen. Die Durchführung einer Morbus-Fabry-Therapie im stationären Umfeld ist zwar möglich, stellt jedoch die Ausnahme dar.

*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 Informationen zu Anwendungsgebiet und Dosierungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (Pegunigalsidase alfa) sowie der Arzneimittel, die Bestandteil der zVT sind, entnommen. Der zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuelle Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes wurde für die Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts der Bevölkerung in der Zielpopulation herangezogen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Arzneimittel der zVT wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.09.2023). Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Abschnitt 3.3.3) bestimmt. Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

### **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. Chiesi Farmaceutici Sp.A. (2023): Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Takeda Pharmaceuticals International AG (2001): Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Sanofi B.V. (2001): Fabrazyme 35 mg Fabrazyme 5 mg; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Amicus Therapeutics Europe Ltd. (2016): Galafold 123 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 21.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-200 - VERTRAULICH.
6. Statistisches Bundesamt (2023): Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. [Zugriff: 07.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html?nn=210456>.
7. Üçeyler N. et al. (2022): Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie (In: Deutscher Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.)). [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://dgn.org/leitlinie/216>.

### **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 nachfolgenden Angaben sind der EPAR-Produktinformation (Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Elfabrio<sup>®</sup> (Chiesi GmbH) entnommen [1].

#### **Anwendungsgebiete**

Elfabrio wird angewendet für eine langfristige Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase).

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von Pegunigalsidase alfa beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal alle zwei Wochen.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

Die Behandlung mit Elfabrio<sup>®</sup> muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry verfügt.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Die Haltbarkeit von Elfabrio<sup>®</sup> beträgt 4 Jahre. Das unverdünnte Konzentrat ist bei 2–8 °C im Kühlschrank zu lagern.

#### *Verdünnte Infusionslösung*

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 72 Stunden sowohl bei 2–8 °C als auch bei unter 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank (2–8 °C) oder 8 Stunden bei Lagerung unter 25 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

#### **Anforderung an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung**

##### ***Art der Anwendung***

Nur zur intravenösen Infusion. Elfabrio<sup>®</sup> darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.

Nach der Zubereitung sollte die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion verabreicht und durch einen 0,2-µm-Inlinefilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.

Der Patient sollte nach der Infusion für 2 Stunden auf infusionsbedingte Reaktionen (IRR) überwacht werden.

### *Heiminfusion*

Die Heiminfusion von Elfabrio<sup>®</sup> kann in Betracht gezogen werden, sofern der Patient die Infusionen gut verträgt und über mehrere Monate keine mittelschweren oder schweren infusionsbedingten Reaktionen (IRR) entwickelt hat. Die Entscheidung, auf die Heiminfusion des Arzneimittels umzustellen, ist nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes zu treffen. Der Patient muss medizinisch stabil sein. Für die Heiminfusion müssen entsprechende Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren, einschließlich Schulungen, vorhanden bzw. eingerichtet sein und dem medizinischen Fachpersonal, das die Heiminfusion durchführt, zur Verfügung stehen. Die medizinische Fachkraft muss während der Heiminfusion und für eine bestimmte Zeit nach der Infusion jederzeit erreichbar sein.

Der behandelnde Arzt und/oder das medizinische Fachpersonal muss den Patienten und/oder die Betreuungsperson vor Beginn der Heiminfusion entsprechend schulen. Die im häuslichen Umfeld eingesetzte Dosis und Infusionsgeschwindigkeit sollten denen entsprechen, die zuvor in der Klinik angewendet wurden; sie dürfen nur unter Aufsicht des behandelnden Arztes geändert werden.

*Infusionsgeschwindigkeit und Dauer der Infusion*

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Elfabrio

| <b>Erstinfusion 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</b>   |                           |                         |  |
|---|---------------------------|-------------------------|--|
| <b>Körpergewicht (kg)</b>   | <b>Gesamtvolumen (ml)</b> | <b>Infusionszeit</b>    | <b>Infusionsgeschwindigkeit<sup>a)</sup></b> |
| < 70  | 150                       | nicht unter 3 Stunden   | 0,83 ml/min (50 ml/h)                        |
| 70–100  | 250                       | nicht unter 3 Stunden   | 1,39 ml/min (83,33 ml/h)                     |
| > 100   | 500                       | nicht unter 3 Stunden   | 2,78 ml/min (166,67 ml/h)                    |
| <b>Erhaltungsinfusion</b><br>Die zu erreichende Infusionsdauer hängt von der Verträglichkeit für den Patienten ab. Die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise erfolgen, beginnend mit der bei der Erstinfusion angewendeten Geschwindigkeit. |                           |                         |  |
| <b>1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</b>  |                           |                         |  |
| <b>Körpergewicht (kg)</b>   | <b>Gesamtvolumen (ml)</b> | <b>Infusionszeit</b>    | <b>Infusionsgeschwindigkeit<sup>a)</sup></b> |
| < 70  | 150                       | nicht unter 1,5 Stunden | 1,68 ml/min (100 ml/h)                       |
| 70–100  | 250                       | nicht unter 1,5 Stunden | 2,78 ml/min (166,67 ml/h)                    |
| > 100   | 500                       | nicht unter 1,5 Stunden | 5,56 ml/min (333,33 ml/h)                    |

a) Die Infusionsgeschwindigkeit kann im Falle einer Infusionsreaktion angepasst werden

Treten bei den Patienten während der Infusion infusionsbedingte Reaktionen auf, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen, muss die Infusion sofort gestoppt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten, bei denen während der Heiminfusion unerwünschte Ereignisse auftreten, müssen die Infusion sofort abbrechen und sich an einen Arzt wenden. Nachfolgende Infusionen müssen unter Umständen in einer Klinik durchgeführt werden.

**Besondere Patientengruppen**

Bei der Verabreichung von Elfabrio<sup>®</sup> an Patienten, die zum ersten Mal behandelt werden oder bei denen in der Vergangenheit schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio<sup>®</sup> aufgetreten sind, sollten geeignete medizinische Unterstützungsmaßnahmen bereitstehen.

Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden kann für Patienten ratsam sein, bei denen zuvor Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio<sup>®</sup> oder auf eine andere Enzymersatztherapie aufgetreten sind.

*Patienten, die von einer Behandlung mit Agalsidase alfa oder beta wechseln*

In den ersten 3 Monaten (6 Infusionen) der Behandlung mit Elfabrio<sup>®</sup> sollte die Vorbehandlung beibehalten werden, wobei diese je nach entsprechender Verträglichkeit des Patienten schrittweise abgesetzt werden kann.

*Ältere Patient\*innen (≥ 65 Jahre)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio<sup>®</sup> bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, wurde nicht untersucht, und es können keine alternativen Dosierungsschemata für diese Patienten

empfohlen werden. Ältere Patienten können mit der gleichen Dosis wie andere erwachsene Patienten behandelt werden.

#### *Nieren- oder Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat (Ph. Eur.), Citronensäure, Natriumchlorid).

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Es wurde über infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet, definiert als alle mit der Infusion zusammenhängenden unerwünschten Ereignisse, die nach Beginn der Infusion und bis zu 2 Stunden nach Ende der Infusion auftreten. Die am häufigsten beobachteten Symptome von IRR waren Überempfindlichkeit, Juckreiz, Übelkeit, Schwindelgefühl, Schüttelfrost und Muskelschmerzen.

Die Behandlung von IRR muss sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten und bei leichten bis mittelschweren Reaktionen eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und eine Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden umfassen. Obwohl bei einigen Patienten nach einer Vorbehandlung IRR auftraten, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden Folgereaktionen in den Fällen möglicherweise verhindern, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war.

##### ***Überempfindlichkeit***

Im Rahmen von klinischen Studien wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Wie bei jedem intravenös verabreichten Proteinprodukt können allergisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wie lokales Angioödem (einschließlich Schwellung von Gesicht, Mund und Rachen), Bronchospasmus, Hypotonie, generalisierte Urtikaria, Dysphagie, Ausschlag, Dyspnoe, Flush, Brustkorbbeschwerden, Pruritus und verstopfte Nase. Wenn eine schwere allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, wird empfohlen, Elfabrio® sofort abzusetzen und die geltenden medizinischen Standards für die Notfallbehandlung zu befolgen.

Bei Patienten, bei denen während der Elfabrio<sup>®</sup>-Infusion schwere Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, ist bei einer erneuten Verabreichung von Elfabrio<sup>®</sup> Vorsicht geboten, und es sollte eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen. Darüber hinaus sollte für Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer ERT-Infusion, einschließlich Elfabrio<sup>®</sup>, aufgetreten sind, eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen.

### ***Immunogenität***

In klinischen Studien wurde eine behandlungsinduzierte Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) beobachtet. Das Vorhandensein von ADA gegen Elfabrio<sup>®</sup> kann mit einem höheren Risiko für IRR verbunden sein, und schwere IRR treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei ADA-positiven Patienten auf. Patienten, die unter der Behandlung mit Elfabrio<sup>®</sup> infusionsbedingte oder Immunreaktionen entwickeln, sollten überwacht werden.

Außerdem sollten Patienten, die ADA-positiv gegen andere Enzyersatztherapien sind, bei denen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio<sup>®</sup> aufgetreten sind, sowie Patienten, die auf Elfabrio<sup>®</sup> umgestellt werden, überwacht werden.

### ***Membranoproliferative Glomerulonephritis***

Ablagerungen von Immunkomplexen sind während der Behandlung mit ERT als Ausdruck einer immunologischen Reaktion auf das Arzneimittel möglich. Während der klinischen Entwicklung von Elfabrio<sup>®</sup> wurde ein einziger Fall von membranoproliferativer Glomerulonephritis berichtet, der auf Immunablagerungen in der Niere zurückzuführen war. Dieses Ereignis führte zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich nach Absetzen des Arzneimittels besserte.

### ***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***

Dieses Arzneimittel enthält 48 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen und *In-vitro*-Metabolismustudien durchgeführt. Pegunigalsidase alfa ist aufgrund seines Metabolismus ein unwahrscheinlicher Kandidat für Cytochrom-P450-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen. Elfabrio<sup>®</sup> ist ein Protein und daher wird davon ausgegangen, dass es über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt wird.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegunigalsidase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder

indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Elfabrio® während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Pegunigalsidase alfa/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Elfabrio® in die Milch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Elfabrio® verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Elfabrio® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### **Fertilität**

Es gibt keine Studien zur Bewertung der möglichen Auswirkungen von Pegunigalsidase alfa auf die menschliche Fertilität. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei manchen Patienten wurde Schwindelgefühl oder Vertigo nach der Verabreichung von Elfabrio® berichtet. Diese Patienten sollten bis zum Abklingen der Symptome auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

### **Überdosierung**

Es gibt keine Berichte über eine Überdosierung von Elfabrio® während klinischer Studien. Die untersuchte Höchstdosis von Elfabrio® betrug 2 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen und es wurden keine spezifischen Anzeichen und Symptome nach den höheren Dosen identifiziert. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktion und Schmerz in einer Extremität. Bei Verdacht auf Überdosierung ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen.

*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.*

Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) unterliegt der Verschreibungspflicht. Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Abschnitte B und C) der EPAR-Produktinformation des Arzneimittels entnommen [1]:

**Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 (*in diesem Dossier: Abschnitt 3.4.1 unter „Art der Anwendung“*)).

**Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*****Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*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, da kein Annex IV im zentralen Zulassungsverfahren für Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) erstellt wurde.

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

Nicht zutreffend, da kein Annex IV im zentralen Zulassungsverfahren für Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®) erstellt wurde.

**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.*

In Tabelle 3-19 sind die im Abschnitt 2.7 des EPAR Public Assessment Reports beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung benannt [2].

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken                               | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung                       | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung   |
|---|--|---|
| Identifiziertes Risiko:                           |  |   |
| Überempfindlichkeitsreaktionen (infusionsbedingt) | Fachinformation Abschnitt 4.4<br>Packungsbeilage Abschnitt 2 | Broschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe (siehe unten)<br>Leitfaden für Patient/Betreuungsperson/Arzt (siehe unten) |
| Potenzielles Risiko:                              |  |   |
| Fehler in der Verabreichung bei Heiminfusionen    | Fachinformation Abschnitte 4.2 und 6                         | Broschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe<br>Leitfaden für Patient/Betreuungsperson/Arzt                             |
| Fehlende Informationen:                           |  |   |
| keine   |  |   |

Darüber hinaus sind gemäß Anhang II (Abschnitt D) der EPAR-Produktinformation von Pegunigalsidase alfa folgende zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung vorgesehen [1]:

Vor dem Einsatz von Elfabrio® in jedem Mitgliedsstaat im häuslichen Umfeld muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Elfabrio® vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, von denen erwartet wird, dass sie Elfabrio® verschreiben, das folgende Schulungspaket erhalten, das Folgendes enthält:

- Eine Broschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe, die relevante Informationen für die Schulung des Patienten und/oder der Betreuungsperson für die Heiminfusion des Produkts enthält und die folgenden Hauptelemente beschreibt:
  - Checkliste mit Eignungskriterien für die Heiminfusion
  - die Notwendigkeit der Verschreibung von Arzneimitteln zur Behandlung von IRR und dass der Patient/die Betreuungsperson in der Lage sein sollte, die Arzneimittel zu verwenden
  - die Notwendigkeit einer eventuellen Prämedikation (mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden) bei Patienten, die eine symptomatische Behandlung benötigen
  - die Schulung der Person, die die Infusion von Pegunigalsidase alfa durchführen wird, hinsichtlich der Erkennung von IRR

- die Schulung der Person, die die Infusion von Pegunigalsidase alfa durchführen wird, hinsichtlich der Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels und zur Verwendung des Tagebuchs
  - die Notwendigkeit des Tagebuchs und seine Funktion in der Kommunikation mit dem behandelnden Arzt
  - Beschreibung der Bedeutung der Anwesenheit einer Betreuungsperson für den Fall, dass eine medizinische Notfallversorgung erforderlich ist
- Ein Leitfaden für Patient/Betreuungsperson/Arzt für die Heiminfusion, der die folgenden Schlüsselemente beschreibt:
    - Schritt-für-Schritt-Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung, einschließlich der richtigen aseptischen Technik
    - die Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit, die durch den behandelnden Arzt festgelegt werden
    - Anzeichen und Symptome von IRR und wie man sie behandelt oder in den Griff bekommt
    - die Bedeutung der Anwesenheit einer Betreuungsperson zur Überwachung des Patienten für den Fall, dass eine medizinische Notfallversorgung erforderlich ist
    - vom behandelnden Arzt verordnete Arzneimittel für IRR oder Prämedikation sollten zu Hause verfügbar sein und entsprechend verwendet werden
    - das Tagebuch sollte verwendet werden, um die Infusion und jede IRR zu notieren, und es sollte zu den Terminen beim behandelnden Arzt mitgeführt werden

*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.*

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben beruhen auf Informationen aus der deutschsprachigen EPAR-Produktinformation von Elfabrio® sowie dem EPAR Public Assessment Report.

### 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. Chiesi GmbH (2023): Elfabrio - EPAR - Produktinformation. [Zugriff: 19.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information_de.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): European Public Assessment Report (EPAR) Elfabrio; Procedure No. EMEA/H/C/005618/0000. [Zugriff: 26.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elfabrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elfabrio-epar-public-assessment-report_en.pdf).

### 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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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) |
|-----|--|--|--|
| 1   | Intravenöse Infusionstherapie mit Pegunigalsidase alfa                       | Nur zur intravenösen Infusion.<br>Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Elfabrio: nicht unter 3 Stunden (Erstinfusion) bzw. nicht unter 1,5 Stunden (Erhaltungsinfusion)<br>(Seite 1, Tabelle 1, Abschnitt 4.2)   | ja   |
| 2   | Beobachtung und Betreuung während und nach der Gabe von Pegunigalsidase alfa | Der Patient sollte nach der Infusion für 2 Stunden auf infusionsbedingte Reaktionen (IRR) überwacht werden.<br>(Seite 1, Abschnitt 4.2)<br><br>Treten bei den Patienten während der Infusion infusionsbedingte Reaktionen auf, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen, muss die Infusion sofort gestoppt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.<br>(Seite 1, Abschnitt 4.2) | ja   |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die angegebenen ärztlichen Leistungen sind der aktuellen Fachinformation zu Elfabrio® mit Stand Mai 2023 entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.*

### **Nr. 1: Intravenöse Infusionstherapie mit Pegunigalsidase alfa**

Die Infusion von Pegunigalsidase alfa muss von einem in der Behandlung mit Morbus Fabry erfahrenen Arzt überwacht werden. Die Erstinfusion erfolgt über einen Zeitraum von mindestens 3 Stunden, die nachfolgenden Infusionen können bei guter Verträglichkeit auf eine minimale Dauer von 1,5 Stunden verkürzt werden, jedoch entsprechend der patientenindividuellen Verträglichkeit auch länger dauern. Diese Leistung kann über den aktuell gültigen EBM-Katalog nicht bzw. nur unzureichend abgerechnet werden.

Grundsätzlich stehen im EBM-Katalog im Kapitel 2.1 „Infusionen, Transfusionen, Retransfusion, Programmierung von Medikamentenpumpen“ drei verschiedene Ziffern für die Abrechnung von Infusionstherapien zur Verfügung:

- 02100 – Infusion
- 02101 – Infusion, Dauer mind. 60 Minuten
- 02102 – Intravasale Infusionstherapie mit Sebelipase alfa oder Velmanase alfa oder Olipudase alfa

Die EBM-Ziffer 02100 ermöglicht die Infusion von nicht näher bestimmten Wirkstoffen über verschiedene Applikationswege (z. B. intravenös, intraarteriell) mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten. Die Tatsache, dass die Abrechnungsziffern 02101 und 02102 ausschließlich auf Infusionen mit einer Dauer von 60 Minuten anwendbar sind, impliziert, dass der für die Ziffer 02100 vorgesehene Aufwand für Infusionen mit einer Dauer von 10 bis 60 Minuten als adäquat angesehen wird. Die Infusion von Pegunigalsidase alfa erstreckt sich jedoch über einen Zeitraum von mehr als 60 Minuten, der damit verbundene Aufwand wäre daher über die allgemeine Ziffer 02100 nur unzureichend abgedeckt.

Die EBM-Ziffer 02101 ermöglicht die adäquate Abrechnung von Infusionen mit einer Mindestdauer von 60 Minuten, ist jedoch auf spezifische Wirkstoffgruppen (z. B. Zytostatika, Virusstatika, Antimykotika) beschränkt, zu denen Pegunigalsidase alfa als Enzyersatztherapie nicht gezählt werden kann. Insofern ist eine Abrechnung der Infusion von Pegunigalsidase alfa über diese EBM-Ziffer derzeit nicht möglich.

Ähnlich wie die Ziffer 02101 ermöglicht auch die EBM-Ziffer 02102 eine adäquate Abrechnung von Infusionen mit einer Mindestdauer von 60 Minuten. Die Abrechnung dieser Ziffer ist jedoch auf explizit genannte Enzymersatztherapien (Sebelipase alfa, Velmanase alfa, Olipudase alfa) beschränkt. Insofern ist eine Abrechnung der Infusion von Pegunigalsidase alfa über diese EBM-Ziffer derzeit nicht möglich.

## **Nr. 2: Beobachtung und Betreuung während und nach der Gabe von Pegunigalsidase alfa**

Gemäß der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa sollten die Patient\*innen nach der Infusion für 2 Stunden auf infusionsbedingte Reaktionen (IRR) überwacht werden. Darüber hinaus muss die Infusion sofort gestoppt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden, falls während der Infusion IRR auftreten, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischer Reaktionen. Dies setzt voraus, dass auch während der Infusion eine Beobachtung und Betreuung der Patient\*innen erfolgt. Gemäß der Fachinformation von Pegunigalsidase alfa muss die Behandlung von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Patient\*innen mit Morbus Fabry verfügt. Die totale zeitliche Dauer der Beobachtung und Betreuung der Patient\*innen im Rahmen der Infusionstherapie liegt bei mindestens 3,5 Stunden (Erhaltungsinfusion über mindestens 1,5 Stunden zuzüglich Nachbeobachtung über 2 Stunden). Diese Leistung kann über den aktuell gültigen EBM-Katalog nicht abgerechnet werden.

Der aktuell gültige EBM-Katalog enthält mit den EBM-Ziffern 01540–01542 nach Dauer der Nachbeobachtungen gestaffelte Leistungen, die die adäquate Abrechnung der Beobachtung und Betreuung von Patient\*innen während und nach der parenteralen intravasalen Behandlung mit Sebelipase alfa, Velmanase alfa oder Olipudase alfa ermöglichen. Je nach Dauer der Beobachtung und Betreuung kann die Ziffer 01540 (Dauer mehr als 2 Stunden), 01541 (Dauer mehr als 4 Stunden) oder 01542 (Dauer mehr als 6 Stunden) abgerechnet werden.

Eine Abrechnung der Beobachtung und Betreuung von Patient\*innen während und nach der Behandlung mit Pegunigalsidase alfa ist derzeit nicht möglich, da der Leistungsinhalt der EBM-Ziffern explizit auf die Enzymersatztherapien Sebelipase alfa, Velmanase alfa und Olipudase alfa beschränkt.

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

Zur Ermittlung der Abrechnung der verschiedenen ärztlichen Leistungen wurde der EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in der Version vom 30.06.2023 (Stand: 3. Quartal 2023) verwendet [2].

*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.*

### **Nr. 1: Intravenöse Infusionstherapie mit Pegunigalsidase alfa**

Die für die Infusion von Pegunigalsidase alfa notwendigen Leistungen entsprechen in Art und Umfang denen, die für die Infusion von Sebelipase alfa, Velmanase alfa oder Olipudase alfa genannt werden (EBM-Ziffer 02102). Chiesi schlägt daher vor, die EBM-Ziffer 02102 um die Anwendung von Pegunigalsidase alfa zu erweitern.

### **Nr. 2: Beobachtung und Betreuung während und nach der Gabe von Pegunigalsidase alfa**

Die für die Beobachtung und Betreuung der Patient\*innen während und nach der Infusion von Pegunigalsidase alfa notwendigen Leistungen entsprechen in Art und Umfang denen, die für die Beobachtung und Betreuung der Patient\*innen im Rahmen der Infusion von Sebelipase alfa, Velmanase alfa oder Olipudase alfa genannt werden (EBM-Ziffer 01540–01542). Die minimale Dauer der Beobachtung und Betreuung der Patient\*innen im Rahmen der Infusionstherapie mit Pegunigalsidase alfa liegt bei 3,5 Stunden (Erhaltungsinfusion über mindestens 1,5 Stunden zuzüglich Nachbeobachtung über 2 Stunden); in Abhängigkeit von der jeweiligen patientenindividuellen Infusionsdauer könnte die Gesamtzeit der Beobachtung und Betreuung jedoch auch bei über 6 Stunden liegen. Chiesi schlägt daher vor, die EBM-Ziffern 01540–01542 um die Anwendung von Pegunigalsidase alfa zu erweitern.

#### **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. Chiesi Farmaceutici Sp.A. (2023): Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2023. [Zugriff: 04.07.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2023.pdf).