



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-200 Pegunigalsidase alfa

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pegunigalsidase alfa Morbus Fabry

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V:
- Migalastat (Beschluss vom 1. Dezember 2016)
- Migalastat (Beschluss vom 17. Februar 2022)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pegunigalsidase alfa	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel)
Agalsidase alfa A16AB03 Replagal	Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt. <i>[FI Replagal 04/2022]</i>
Agalsidase beta A16AB04 Fabrazyme	Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet. <i>[FI Fabrazyme 05/2022]</i>
Migalastat A16AX14 Galafold	Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. <i>[FI Galafold 01/2022]</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-200 (Pegunigalsidase alfa)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. September 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen.....	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ERT	Enzyme Replacement Therapy
FD	Fabry Disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Langzeit-Enzymersatz–therapie bei erwachsenen Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α Galaktosidase-A-Mangel)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Morbus Fabry* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.08.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 77 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt eine Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Calderón Sandubete EJ et al., 2019 [1].

Spanish multidisciplinary clinical practice guidelines for Anderson-Fabry Disease in adults. I. method and recommendations

Zielsetzung/Fragestellung

These clinical practice guidelines are directed to all those health professionals, specifically physicians and nursing staff, who are involved in caring for patients with FD. The target population for these guidelines are adult patients with FD regardless of the medical specialty that cares for them and the care level in which they are treated.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Beteiligung von Betroffenen unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche dargelegt; systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz kann nicht nachvollzogen werden (der methodische Appendix der Leitlinie liegt nur in spanischer Sprache vor);
- Formale Konsensusprozesse beschrieben; externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit: nicht erfüllt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: teilweise erfüllt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, Cochrane Library; Ende des Suchzeitraums unklar

LoE / GoR

- GRADE methodology

Sonstige methodische Hinweise

- Da der methodische Appendix der Leitlinie nur in spanischer Sprache verfügbar ist, können nicht alle methodischen Kriterien der Leitlinie abschließend beurteilt werden.

Empfehlungen

Chapter 6: Specific treatment for Fabry disease

Q.6.1.1 For patients diagnosed with FD with organ impairment in the initial/intermediate/advanced stages, does enzyme replacement therapy (ERT) improve the outcome of the organ impairment, survival or quality of life?

- When faced with the first symptoms of FD or signs of visceral impairment (albuminuria), the recommendation is to administer ERT at standard dosages (STRONG).
- For patients with FD with renal impairment (proteinuria >1 g, glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²), the recommendation is to start ERT (STRONG).
- For patients with FD-related gastrointestinal symptoms that affect basic activities of daily life, the suggestion is to use ERT (WEAK).
- For patients with FD, the suggestion is to use ERT to decrease cerebrovascular complications and pain (WEAK).
- For patients with FD, the suggestion is to maintain long-term ERT to help reduce neuropathic pain (WEAK).
- For patients with FD, the suggestion is to maintain ERT even if the neuropathic pain does not decrease within the first 6 months of therapy (WEAK).
- The suggestion is that ERT does not prevent the onset of pain in patients with FD who do not have pain but can make the pain milder if it appears (WEAK).
- The suggestion is that ERT at a dosage of 1 mg/kg every 2 weeks can improve baroreceptor function and orthostatic control in patients with FD (WEAK).
- For patients with FD with mild to moderate sensorineural hearing loss, the suggestion is that ERT can improve or stabilize these hearing disorders (WEAK).
- The recommendation is to start ERT in the earliest phases of cardiac impairment, because it has been observed that the treatment appears to be more effective in these initial phases in preventing the progression of heart disease (STRONG).
- For patients with FD with advanced cardiac impairment (pronounced myocardial fibrosis), the suggestion is to individually consider the start of ERT (WEAK).

Q.6.1.2 For patients with confirmed FD in similar clinical situations, does therapy with agalsidase α have the same clinical effectiveness as therapy with agalsidase β (at the recommended dosages for each drug) for stopping the disease progression and organ impairment or improving the quality of life and vital prognosis?

- The suggestion is that there is insufficient information to determine whether there are differences in efficacy between therapy with agalsidase α and therapy with agalsidase β (WEAK).

Q.6.1.3 What dosage and administration regimen for ERT shows the greatest effectiveness against progression of each organ impairment?

- For patients with FD treated with agalsidase β , the recommendation is to use a dosage of 1 mg/kg every 2 weeks. The suggestion is that lower dosages of agalsidase every 2 weeks might be insufficient to reduce left ventricular hypertrophy and prevent disease progression (STRONG).
- When using agalsidase alpha to control neuropathic pain in FD, the suggestion is to administer the typically recommended dosage of 0.2 mg/kg every 2 weeks, because there is no difference in the results using other dosages (WEAK).

Q.6.1.4 For what level of enzyme deficiency has ERT shown a clinical benefit?

- For patients with confirmed FD, a level of residual enzymatic activity at which ERT is beneficial has not been determined; the recommendation is therefore to no use baseline α -gal A activity levels when deciding on the treatment (STRONG).

Q.6.1.5 For pregnant women, does ERT have a clearly favor-able damage/benefit ratio for the mother and/or fetus?

- The suggestion is to maintain ERT for pregnant women for whom discontinuing the therapy entails a risk of severe complications (WEAK).

Q.6.2 When is the most ideal time to start ERT in terms of the clinical benefit for organ impairment/ survival/quality of life, according to the phenotype?

- When faced with the first FD symptoms or signs of visceral impairment (pathological albuminuria), the recommendation is to administer ERT at standard dosages, taking into account each patient's individual circumstances (STRONG).

Q.6.3 For patients with FD undergoing ERT, what is the course of action when faced with the development of antiagalsidase antibodies?

- When faced with the development of antiagalsidase β IgG antibodies, the recommendation is to maintain the dosage of 1 mg/kg every 2 weeks because it is a better option than changing from one agalsidase to another or reducing its dosage (STRONG).
- When faced with significant allergic reactions related to the infusions of recombinant enzymes, the suggestion is that desensitization regimens based on dosage reduction and reducing infusion rates, along with premedication with various combinations of drugs (corticosteroids, antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs or montelukast), can be safe and allow the therapy to be maintained (WEAK).
- The recommendation is that desensitization treatments should always be performed under strict monitoring and medical supervision (STRONG).
- When faced with mild to moderate reactions during there combinant enzyme infusion sessions, the suggestion is that the session can be maintained, decreasing

the infusion rate and administering treatment with antihistamines or low-dose corticosteroids, if necessary (WEAK).

- The suggestion is that changing an agalsidase for another can be an option in the presence of treatment-related allergic reactions (WEAK).

Q.6.4 What is the value of measuring Gb3/lyso-Gb3 levels for monitoring treatment effectiveness?

- The suggestion is to not base the follow-up of the response toERT exclusively on Gb3 or lyso-Gb3 measurements (WEAK).

Q.6.5 At what point of advanced organ impairment does the patient not benefit from ERT? Are there treatment failure criteria?

- The recommendation is to discontinue or not start ERT in the following cases: Administration difficulties (therapeutic noncompliance or others). Persistent reactions, after an anaphylactic reaction or a severe reaction to the infusion that does not respond to prophylaxis. In the final stages of FD (cardiac with no transplantation option), neurological and when faced with comorbidities with a short life expectancy (STRONG).

Q.6.6 Has therapy with chaperones or other specific drugs for FD been shown to be effective in combination with or as an alternative to ERT?

- The suggestion for patients with confirmed FD and pathogenic genetic variants amenable to treatment with the chaperone migalastat is to assess this alternative at a dosage of 150 mg every 48 h against ERT, providing information on the effects of the 2 treatments and their correct follow-up. The suggestion is that Migalastat can be an alternative for patients with amenable genetic variants who do not want to undergo ERT or for whom ERT has been shown ineffective (WEAK).
- The recommendation is to not use the chaperone migalastat in combined therapy with ERT due to the lack of studies that have evaluated this combination (STRONG).

Chapter 7: Specific adjuvant therapy of the organ disorders of Fabry disease

Q.7 Which adjuvant therapy has a beneficial effect on improving symptoms and quality of life or preventing the specific organ complications of patients with FD?

- The suggestion is that local treatment with laser can be useful for angiokeratomas in FD (WEAK).
- The recommendation is to not use alternative medicine therapies as treatment for FD (STRONG).
- The recommendation is to treat the various cardiac manifestations of FD following the current good practice standards (STRONG).
- The recommendation is to use oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation and hypertrophic heart disease (STRONG).
- The suggestion is to use an implantable cardioverter defibrillator as primary prevention for sudden death in FD with myocardial fibrosis documented by MRI and ventricular arrhythmias (WEAK).
- The recommendation is to use angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonist II along with ERT for patients with proteinuria who do not have advanced impairment of the glomerular filtration rate, following the current good practice standards (STRONG).
- For patients with FD (men and women), the recommendation is to control cardiovascular risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and tobacco use) and to use anticoagulation in case of atrial fibrillation to decrease cerebrovascular complications following the same regimens used in the general population (STRONG).
- For patients with FD who have had a stroke, the recommendation is to use secondary prevention measures: smoking cessation, physical activity, antiplatelet therapy or anticoagulant therapy, statin treatment and blood pressure and blood glucose control, as with patients without FD (STRONG).
- For treating chronic pain in patients with FD, the suggestion is to use the following first-line drugs: carbamazepine, gabapentin, phenytoin, pregabalin, tricyclic antidepressants or serotonin reuptake inhibitors (duloxetine or venlafaxine), adjusting the dosage according to tolerance and pain control (WEAK).
- To treat pain crises in patients with FD, the suggestion is to use tramadol, morphine, oxycodone, ibuprofen, diclofenac or intravenous lidocaine (WEAK).
- To treat chronic neuropathic pain in patients with FD, the suggestion is to not initially use morphine or its derivatives to avoid their adverse effects and risk of dependence (WEAK).

Chapter 8: Specific treatment in conditions of multimorbidity

Q.8.1 Is the effect of ERT or that of chaperone therapy affected by the concomitant use of analgesics, antiepileptics, antiplatelets, hypotensive drugs or other drugs?

- For patients with FD who are undergoing ERT or chaperone therapy, the suggestion is to follow the general regimens for treating chronic kidney, heart and cerebrovascular disease, as well as for the use of analgesics, according to the standards of the clinical guidelines for controlling such complications (WEAK).

Q.8.2 Are the effects or dosages of ERT and chaperone therapy changed by gastrointestinal or renal impairment?

- The recommendation is to not change the ERT or chaperone therapy due to the degree of target organ impairment. The data sheet for Migalastat rules out its use if the glomerular filtration rate is <30 mL/min (STRONG).
- For patients with advanced chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy who were undergoing ERT, the recommendation is to perform the ERT during the dialysis sessions (STRONG).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2022)
am 09.08.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees
2	(fabry* NEXT (disease OR syndrom*)):ti,ab,kw
3	(angiokeratoma NEAR/3 diffus*):ti,ab,kw
4	((alpha-galactosidas* OR GLA) NEAR/1 deficien*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 09.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Fabry Disease[mh]
2	Fabry Disease, Cardiac Variant[nm]
3	fabry*[tiab] AND (disease[tiab] OR syndrom*[tiab])
4	angiokeratoma[tiab] AND diffus*[tiab]
5	(alpha-galactosidas*[tiab] OR GLA[tiab]) AND deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR

#	Suchfrage
	publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	(#7) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 09.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Fabry Disease[mh]
2	Fabry Disease, Cardiac Variant[nm]
3	fabry*[tiab] AND (disease[tiab] OR syndrom*[tiab])
4	angiokeratoma[tiab] AND diffus*[tiab]
5	(alpha-galactosidas*[tiab] OR GLA[tiab]) AND deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
8	(#7) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.09.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Calderón Sandubete EJ, Briones Pérez de la Blanca E, Alonso-Ortiz Del Río C, Santamaría Olmo R, López Mendoza M, Barcos Martínez M, et al.** Spanish multidisciplinary clinical practice guidelines for anderson-fabry disease in adults: I. method and recommendations. Rev Clin Esp (Barc) 2019;219(4):200-207.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-200**

Kontaktdaten

- Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK),
- Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN),
- Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),
- Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie (DGPK)
- Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH),
- Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS),
- Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP),
- Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO),
- Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG),
- Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Stand: 04.08.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel)

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zur Behandlung des M. Fabry stehen seit 2001 zwei intravenös und 2-wöchentlich zu applizierende Enzymersatztherapien (Agalsidase-alpha, Agalsidase-beta) zur Verfügung (Eng et al., NEJM, 2001; Schiffmann et al., JAMA, 2001). Diese werden nach aktuellem Stand des Wissens gleichwertig bei gestellter Diagnose eingesetzt. Es gilt, dass eine Behandlung so frühzeitig wie möglich initiiert werden sollte, um die Entwicklung von Organschäden zu verlangsamen. Seit 2016 steht zudem das orale Chaperon Migalastat zur Behandlung des M. Fabry zur Verfügung (Germain et al., NEJM, 2016; Hughes et al., J Med Genet, 2017). Dieses ist allerdings nur bei bestimmten Mutationen (sogenannte „amenable mutations“) wirksam. Auch das Chaperon wird aktuell als mit der Enzymersatztherapie gleichwertig eingesetzt. PatientInnen mit M. Fabry werden in Deutschland an Fabry-Zentren ausführlich untersucht und die Therapiestrategie festgelegt. Die Behandlung selbst kann dann heimatnah durch die niedergelassenen ÄrztInnen erfolgen bzw. begleitet werden.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

S. Zitate im Text.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von o.g. Indikation die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ob eine intravenöse Infusionstherapie oder eine orale Chaperontherapie eingesetzt wird hängt von der zugrundeliegenden Mutation ab. Wenn diese für eine Chaperontherapie geeignet ist und die PatientIn den Wunsch nach einer oralen Medikation äußert, so kann mittels Migalastat therapiert werden. Etablierte differenzierende Kriterien zur Auswahl der Enzymersatztherapie gibt es nicht. Auch wenn keine head-to-head-Studien existieren weisen bisherige Daten darauf hin, dass beide Präparate gleichwertig sind (Vedder et al., Plos One, 2007; Sirrs et al., Mol Genet Metab, 2004).

Kontaktdaten

- Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK),
- Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN),
- Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),
- Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie (DGPK)
- Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH),
- Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS),
- Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP),
- Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO),
- Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG),
- Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Stand: 04.08.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel)

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen

S. Zitate im Text.