



IQWiG-Berichte – Nr. 1248

**Migalastat  
(Morbus Fabry) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G21-25  
Version: 1.0  
Stand: 30.11.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Migalastat (Morbus Fabry) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

27.08.2021

## **Interne Auftragsnummer**

G21-25

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Reza Fathollah-Nejad
- Mandy Kromp
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

### **Schlagwörter**

Migalastat, Fabry-Krankheit, Adolescent, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Migalastat, Fabry Disease, Adolescent, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A,         Abschnitt 3.3).....</b>	<b>7</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	8
3.2.2 Verbrauch .....	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile .....	8
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur         zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage         kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>10</b>
<b>4.3 Kosten der Therapie für die GKV .....</b>	<b>11</b>
<b>4.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>12</b>
<b>5 Literatur .....</b>	<b>13</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLA	$\alpha$ -Galaktosidase A
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Migalastat ist ein Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Fabry. Migalastat ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden



## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

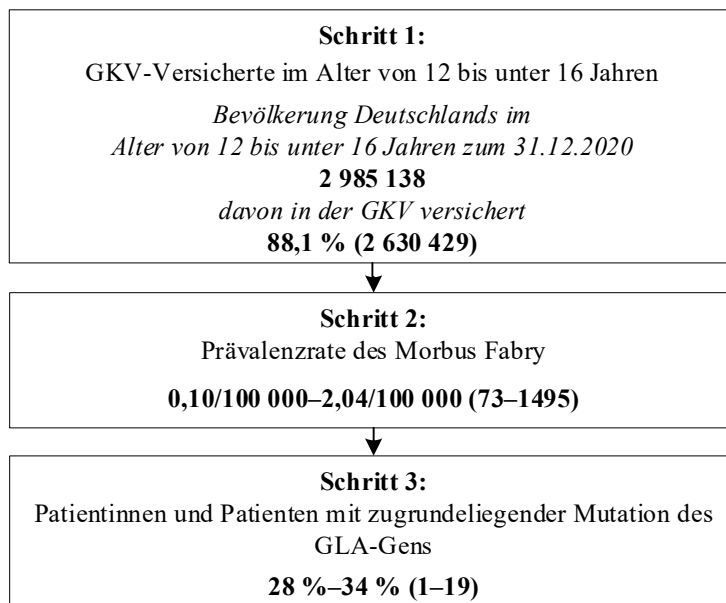
Die Erkrankung des Morbus Fabry stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation umfasst gemäß der Fachinformation von Migalastat [2] Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose  $\alpha$ -Galaktosidase-A (GLA)-Mangel, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

Der pU betrachtet als Zielpopulation in Modul 3A des Dossiers ausschließlich Jugendliche im Alter von 12 Jahren bis unter 16 Jahren. Dies ist nachvollziehbar, da die Zulassung von Migalastat [2] um diese Altersgruppe erweitert wurde.

Laut Abschnitt 4.4. der Fachinformation [2] sind 123-mg-Migalastat-Kapseln nicht für Kinder  $\geq 12$  Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg bestimmt.

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLA:  $\alpha$ -Galaktosidase A

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1: GKV-Versicherte im Alter von 12 bis unter 16 Jahren**

Auf Grundlage der Bevölkerungszahl von 2 985 138 Personen im Alter von 12 bis unter 16 Jahren gemäß der Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland zum 31.12.2020 [3] sowie eines berechneten GKV-Anteils von 88,1 % [4,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 2 630 429 GKV-Versicherten im Alter von 12 bis unter 16 Jahren.

### **Schritt 2: Prävalenzrate des Morbus Fabry**

Der pU führt seiner Angabe nach eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE sowie eine Handsuche durch und schließt 7 relevante, internationale Publikationen [6-12] mit Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Fabry ein. Laut pU ergab die Suche keine Treffer mit bevölkerungsbezogenen Angaben für Deutschland.

Für die Untergrenze zieht der pU die in der Studie von Pinto et al. (2004) [10] für Nordportugal angegebene Anteil des Morbus Fabry von 0,12/100 000 Fällen für den Zeitraum der Jahre 1982 bis 2001 heran. Dieser wurde ermittelt durch die Anzahl der Fälle ( $n = 1$ ) dividiert durch die Anzahl der Lebendgeburten in diesem Zeitraum. Der pU rechnet anschließend diese Angabe in eine Prävalenzangabe auf Grundlage der von Orphanet zur Schätzung der Prävalenz kongenitaler Erkrankungen vorgeschlagenen Formel [9] um. Unter Berücksichtigung der Reduzierung der durchschnittlichen Lebenserwartung bei Betroffenen mit unbehandeltem Morbus Fabry gemäß der deutschen Leitlinie [13] (Frauen: ca. 10 Jahre; Männer: ca. 20 Jahre), der durchschnittlichen Lebenserwartung in Deutschland (Frauen: 83,4 Jahre; Männer: 78,64

Jahre) [14] sowie der Verteilung der Geschlechter innerhalb der Bevölkerung (Frauen: 51 %; Männer: 49 %) [3], berechnet der pU eine gerundete Prävalenzrate von 0,10/100 000 Fälle.

Als Obergrenze verwendet der pU die in der Studie von Brennan et al. (2013) [6] für Nordengland geschätzte Prävalenzrate des Morbus Fabry von 1/49 000 (entsprechend rund 2,04/100 000) Fällen. In dieser wurde eine Genom-Datenbank herangezogen und nach Morbus-Fabry-Fällen durchsucht. Zusätzlich wurde ein Kaskadentest mit klinischen Stammbäumen durchgeführt, um weitere Fälle in der Verwandtschaft zu identifizieren. Diese Angaben stammten aus dem Betrachtungszeitraum der Jahre 1981 bis 2011.

Der pU wendet die Prävalenzspanne von 0,10/100 000 bis 2,04/100 000 Fällen auf die in Schritt 1 berechnete Patientenzahl an und berechnet somit eine Spanne von 3 bis 61 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender Mutation des GLA-Gens**

Die Zulassung von Migalastat ist gemäß Fachinformation auf jene Patientinnen und Patienten beschränkt, die eine auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechende Mutation des GLA-Gens aufweisen [2]. Der pU zieht zur Bestimmung dieser Patientengruppe eine von ihm angefragte Expertenmeinung des Fabry Zentrums für interdisziplinäre Therapie des Universitätsklinikums Würzburg heran [15]. Darin wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry und Migalastat-sensitiven Mutationen des GLA-Gens in Deutschland auf Grundlage einer unveröffentlichten, klinikinternen Datenerhebung auf 31 % (1. Schätzung) geschätzt. Gleichzeitig wird berichtet, dass über den Zeitraum von September 2010 bis Januar 2011 11 von 32 Patientinnen und Patienten (entsprechend einem Anteil von ca. 34 % [2. Schätzung]) als Träger von Migalastat-sensitiven Mutationen identifiziert wurde. Um der Unsicherheit in Bezug auf die verschiedenen Schätzungen zu berücksichtigen, setzt der pU eine Unsicherheitsspanne von  $\pm 10\%$  auf die 1. Schätzung an. Der pU wendet folglich die Anteilsspanne von 28 % ( $= 0,31 * 0,9$ ) bis 34 % ( $= 0,31 * 1,1$ ) auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl an und berechnet schließlich eine Spanne von 1 bis 19 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

#### ***Zu Schritt 1: GKV-Versicherte im Alter von 12 bis unter 16 Jahren***

Der pU nimmt die laut Fachinformation notwendige körperlängsabhängige Eingrenzung auf Kinder  $\geq 12$  Jahren mit einem Körpergewicht von mehr als 45 kg (siehe Abschnitt 3.1.1) zwar nicht vor. Allerdings, sind den Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen der Bevölkerung 2017 der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [16] zu entnehmen, dass das durchschnittliche Körpergewicht der 12- bis unter 13-Jährigen 47,1 kg beträgt und somit oberhalb der in der Fachinformation vorgegebenen Gewichtsgrenze liegt.

### ***Zu Schritt 2: Prävalenzrate des Morbus Fabry***

Der pU weist auf folgende, teilweise in der Übersichtsarbeit von Hoffmann et al. (2009) [17] beschriebenen Gründe für die erhebliche Schwankungsbreite der Prävalenzangaben hin, wodurch Unsicherheiten entstehen können:

- uneinheitlicher und insbesondere bei Frauen sehr variabler klinischer Verlauf des Morbus Fabry
- Veränderung von diagnostischen Methoden und des Verständnisses der Erkrankung über die Zeit
- Sehr späte Diagnose aufgrund der Vielzahl der Symptome und der unspezifischen Symptomatik und das insbesondere bei betroffenen Kindern bestehende hohe Risiko von Falschdiagnosen.

Dem online zugänglichen Zusatzmaterial der Publikation von Brennan et al. (2013) [6] ist weiterhin zu entnehmen, dass das Alter der identifizierten Fälle größtenteils außerhalb der Altersspanne der Zielpopulation liegt. Dies kann zu einer potenziellen Unsicherheit bei der Verwendung dieser Prävalenzangabe für die vorliegende Zielpopulation führen.

Den potenziellen Unsicherheiten wird jedoch in diesem Schritt durch die Angabe einer Spanne durch den pU Rechnung getragen.

### ***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender Mutation des GLA-Gens***

Die vom pU für diesen Schritt verwendete Anteilsspanne (28 % bis 34 %) ist mit Unsicherheit behaftet, da sie auf Angaben einer Expertenaussage auf Basis von Daten 1 Universitätsklinik beruht. Da in der verwendeten Quelle [15] keine Angaben zur Altersverteilung der identifizierten Patientinnen und Patienten gemacht werden, ist es zudem unklar, ob sich die Anteilswerte auf die Altersgruppe der Zielpopulation übertragen lassen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Aufgrund der genetischen Ursachen des Morbus Fabry geht der pU davon aus, dass keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung in den nächsten 5 Jahren zu erwarten sind.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben des pU zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Migalastat dargestellt und bewertet.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Da in der Fachinformation von Migalastat [2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Migalastat entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach beträgt die empfohlene Dosis für Jugendliche im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren sowie einem Körpergewicht von  $\geq 45$  kg 1 Kapsel mit 123 mg an jedem 2. Tag.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Migalastat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU führt an, dass die in der Fachinformation von Migalastat [2] aufgeführten ärztlichen Leistungen wie die Untersuchung auf das Vorliegen des GLA-Gens sowie die Überprüfung der Nierenfunktion, echokardiographischer Parameter und biochemischer Marker nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen sind, da sie auch regelmäßig bei nicht behandelten Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry stattfinden.

Für die Untersuchung auf das Vorliegen des GLA-Gens ist dies nachvollziehbar. Allerdings fehlen Belege für die Aussage des pU, dass die gemäß der Fachinformation alle 6 Monate empfohlene Überprüfung der Nierenfunktion, echokardiographischer Parameter und biochemischer Marker nicht unmittelbar mit der Anwendung von Migalastat in Zusammenhang stehen.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt pro Patientin bzw. Patient Jahrestherapiekosten für Migalastat in Höhe von 244 639,16 €. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU weist darauf hin, dass Migalastat bei in Abschnitt 4.3 der Fachinformation [2] genannten Überempfindlichkeit gegen die im Präparat enthaltenen aktiven Substanzen sowie der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation [2] genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist. Jedoch ließen sich nach Angaben des pU keine belastbaren Aussagen dazu machen, wie viele Patientinnen und Patienten von den Kontraindikationen betroffen sind, sodass Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Migalastat nicht abschätzbar sind.

Nach Angaben des pU ist bei Migalastat von einer primär ambulanten Versorgung auszugehen, da die Einnahme als Hartkapsel durch die Patientin bzw. den Patienten im häuslichen Setting erfolgt.

Gemäß den Ausführungen des pU stellt Migalastat eine potentiell präferierte Therapiealternative jugendlicher Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry dar. Die orale Applikationsform bringt laut pU im Vergleich zu einer Infusion oder Injektion für junge Patientinnen und Patienten und ihre Betreuungspersonen eine Zeitersparnis mit sich, indem Anfahrten zu spezialisierten Zentren sowie Infusions- und Wartezeiten entfallen. Aufgrund der Belastungen durch eine Enzymersatztherapie und potenzieller Nebenwirkungen vermutet der pU, dass neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten vorzugsweise die orale Therapie mit Migalastat wählen, sofern sie eine Migalastat-sensitive Mutation aufweisen.



#### 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

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

##### 4.1 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

##### 4.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Migalastat	Jugendliche im Alter von 12 Jahren bis unter 16 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 45 kg mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	1 bis 19	Die angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist insbesondere wegen der in Schritt 3 verwendeten Quelle zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender Mutation des GLA-Gens und ihrer Übertragung auf die Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLA: $\alpha$ -Galaktosidase A; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 4.3 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Migalastat	Jugendliche im Alter von 12 Jahren bis unter 16 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 45 kg mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	244 639,16	0	0	244 639,16	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **4.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Amicus Therapeutics Europe. Fachinformation Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand: 23.07.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Destatis. Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland zum 31.12.2020 [online]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1351/umfrage/altersstruktur-der-bevoelkerung-deutschlands/>.
4. Destatis. Bevölkerungsstand zum 31.12.2020 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020. 2021.
6. Brennan P, Parkes O. Case-finding in Fabry disease: experience from the North of England. *J Inher Metab Dis* 2013; 37(1): 103-107. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-013-9629-8>.
7. Koto Y, Sakai N, Lee Y et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab* 2021; 133(3): 277-288. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.05.004>.
8. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249-254. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.281.3.249>.
9. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenz seltener Krankheiten : Bibliographische Angaben - Januar 2021 - Nummer 2.
10. Pinto R, Caseiro C, Lemos M et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(2): 87-92. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>.
11. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105(1-2): 151-156. <https://dx.doi.org/10.1007/s004399900075>.
12. Tsuboi K, Suzuki S, Nagai M. Descriptive epidemiology of Fabry disease among beneficiaries of the Specified Disease Treatment Research Program in Japan. *J Epidemiol* 2012; 22(4): 370-374.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. 2013.
14. Statistisches Bundesamt. Sterbetafel (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. 2021.

15. Wanner C. Häufigkeit von amenable Mutationen. 2016.
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung 2017 (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Stand 01.08.2018 [online]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=77806471&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=99999999&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=77806471&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=99999999&p_ityp=H&p_fid=).
17. Hoffmann B, Mayatepek E. Morbus Fabry—oft gesehen, selten erkannt. Deutsches Ärzteblatt 2009; 106(26): 440-447.