Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Migalastat (Galafold™)

Amicus Therapeutics

Modul 4A

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit Morbus Fabry

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.05.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **13**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 19
4.2 Methodik 39
4.2.1 Fragestellung 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 44
4.2.3 Informationsbeschaffung 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 46
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 50
4.2.5.3 Meta-Analysen 65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 73
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 93
4.3.1.3.1 Endpunkte 94
4.3.1.3.1.1 Mortalität - Todesfälle 94
4.3.1.3.1.2 GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren der Niere – Studie 011 96
4.3.1.3.1.3 Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$ 101
4.3.1.3.1.4 Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$ 108
4.3.1.3.1.5 Kardialer kombinierter Endpunkt 116

4.3.1.3.1.6 Renaler kombinierter Endpunkt ... 118
4.3.1.3.1.7 Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt ... 120
4.3.1.3.1.8 ECHO-Untersuchungen (LVMi) ... 122
4.3.1.3.1.9 Krankheitsmarker Plasma-Lyso-Gb-3 ... 129
4.3.1.3.1.10 α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen ... 135
4.3.1.3.1.11 Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-Short Form (BPI-SF) ... 140
4.3.1.3.1.12 Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRS – Studie 011 ... 144
4.3.1.3.1.13 Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2 ... 148
4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse ... 155
4.3.1.3.1.15 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ... 166
4.3.1.3.1.16 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ... 172
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 174
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 192
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 199
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 199
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 199
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 200
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 200
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 200
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 203
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 203
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 203
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 203
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 204
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 204
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 205
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 205
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 205
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 206
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 206
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 207
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 207
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 208
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 208
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 211
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 212
4.3.2.3.3.1 $GFR_{CKD-EPI}$ – weitere Untersuchungen ... 212
4.3.2.3.3.2 LVMi – weitere Untersuchungen ... 213
4.3.2.3.3.3 Sicherheit – weitere Untersuchungen ... 214
4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 220
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 220

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 221
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 221
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 221
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 223
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 224
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 224
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 224
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 224
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 224
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 226
4.7 Referenzliste 227
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 232
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 237
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 240
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 241
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 245
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 262

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Studiendesign der Studien 011 und 012 20
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus den Studien 011, 012 und 041 22
Tabelle 4-3: Liste der Endpunkte 40
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche zum Arzneimittel 45
Tabelle 4-5: Verteilung der als *amenable* klassifizierten Patienten auf die Behandlungsgruppen in den Studien 011 und 012 52
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der Phase-III Migalastat-Studien 53
Tabelle 4-7: Liste der Endpunkte 55
Tabelle 4-8: Lyso-Gb-3 - Exposition und Schwere der Erkrankung 60
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-16: Verteilung der Mutationen in den Phase-III Studien 90
Tabelle 4-17: Bewertung der Schwere der Erkrankung in Studie 011 und 012 zu Baseline 90
Tabelle 4-18: Bewertung der Schwere der Erkrankung zu Baseline bei Patienten der 012 vor Start der ERT 91
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes ‚Todesfälle' 94
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes ‚GL3-Inklusionen' 96

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-25: Ergebnisse für ‚Veränderung in der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen' der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-26: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt ‚Veränderung in der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen' der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes ‚Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' 101
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-29: Ergebnisse für ‚Veränderung und Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' aus der Studie 011 (Phase 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-30: Ergebnisse für ‚Veränderung und Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' aus der Studie 011 (Phase 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-31: Ergebnisse für ‚Jährliche Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' aus der Studie 011 (Open-Label Extension) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-32: Ergebnisse für ‚Veränderung und Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' aus der Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-33: Gepoolte Analyse $GFR_{iohexol}$ 107
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' 108
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-36: Ergebnisse für ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' aus 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-37: Ergebnisse für ‚Jährliche Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' aus der Studie 011 (Open-Label Extension) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-38: Ergebnisse für ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' aus 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-39: Gepoolte Analyse $GFR_{CKD-EPI}$ 115
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes ‚Kardialer kombinierter Endpunkt' 116
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-42: Ergebnisse für ‚Kardialer kombinierter Endpunkt' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-43: Operationalisierung von ‚Renaler kombinierter Endpunkt' 118
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ‚Renaler kombinierter Endpunkt' in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 118
Tabelle 4-45: Ergebnisse für ‚Renaler kombinierter Endpunkt' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 119
Tabelle 4-46: Operationalisierung von ‚Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt' 120
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ‚Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt' in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 120
Tabelle 4-48: Ergebnisse für ‚Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 121
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)'..... 122
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 123
Tabelle 4-51: Ergebnisse für ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)' aus Studie 011 (Phase 1 und 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 124
Tabelle 4-52: Ergebnisse für ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 125
Tabelle 4-53: Ergebnisse für ECHO-Untersuchungen (LVMi) aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 126
Tabelle 4-54: Gepoolte Analyse LVMi (gepoolte Snalyse von Studie 011 und 012)..... 128
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes ‚Plasma-Lyso-Gb-3 ' 129
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 129
Tabelle 4-57: Ergebnisse für ‚Plasma-Lyso-Gb-3 ' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 131
Tabelle 4-58: Ergebnisse für ‚Plasma-Lyso-Gb-3 ' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 133
Tabelle 4-59: Operationalisierung von ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen'..... 135
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen' in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 135
Tabelle 4-61: Ergebnisse für ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 137
Tabelle 4-62: Ergebnisse für ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunktes ‚Schmerzerleben mittels BPI-SF' 140
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 140
Tabelle 4-65: Ergebnisse für ‚Schmerzerleben mittels BPI-SF' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 141

Tabelle 4-66: Ergebnisse für ‚Schmerzerleben mittels BPI-SF' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 143
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes ‚gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS' ... 144
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-69: Ergebnisse für ‚Subskala Diarrhö des GSRS' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145
Tabelle 4-70: Ergebnisse für ‚Subskala Reflux des GSRS' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 146
Tabelle 4-71: Ergebnisse für ‚gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 147
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunktes ‚Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2' ... 148
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-74: Ergebnisse für ‚Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 150
Tabelle 4-75: Ergebnisse für ‚Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2 für Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität zu Studienbeginn ' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 153
Tabelle 4-76: Ergebnisse für ‚Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunktes ‚Unerwünschte Ereignisse' ... 155
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 157
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse für UE in den Safety-Populationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 158
Tabelle 4-80: Ergebnisse für UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in Phase 1 auftraten', aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159
Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE aus Phase 1 der Studie 011, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden ... 160
Tabelle 4-82: Ergebnisse für ‚UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in Phase 2 auftraten', aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 161
Tabelle 4-83: Ergebnisse für ‚UE aus Phase 2 der Studie 011, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden' ... 162
Tabelle 4-84: Ergebnisse für ‚UE, die bei ≥ 10 % der Patienten der OLE auftraten', aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162
Tabelle 4-85: Ergebnisse für ‚UE aus Phase 2 der Studie 011, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden' ... 163

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE bei ≥ 10 % der Patienten aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-87: Ergebnisse für ‚UE aus Studie 012, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden' ... 165
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunktes ... 166
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 167
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der Ergebnisse für SUE in den Safety-Population mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168
Tabelle 4-91: Ergebnisse für ‚SUE' aus Phase 1 der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168
Tabelle 4-92: Ergebnisse für ‚SUE' aus Phase 2 der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 169
Tabelle 4-93: Ergebnisse für ‚SUE' aus der OLE der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 170
Tabelle 4-94: Ergebnisse für ‚SUE nach SOC und PT' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 171
Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunktes ... 172
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 173
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Ergebnisse für ‚Therapieabbrüche aufgrund von UE' in den Safety-Populationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 174
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 011 ... 176
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Interaktionen auf Subgruppenebene für den primären Endpunkt der Studie 011 ... 177
Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline ... 178
Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für ;Veränderung von Baseline in der Subskala Reflux des GSRS' ... 178
Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt SUE ... 179
Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚GFR $_{CKD-EPI}$ Rate der Veränderung pro Jahr' ... 179
Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline' ... 180
Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚Veränderung von Baseline in der Subskala Diarrhö aus dem GSRS' ... 180
Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt ‚Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline' ... 181
Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt ‚Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline' ... 181

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt Veränderung von Baseline im BPI Composite Score ... 182
Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für Veränderung von Baseline in der Subskala Abdominale Schmerzen des GSRS ... 182
Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt UE ... 183
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 012 ... 184
Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt ‚Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{iohexol}$' ... 185
Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für Veränderung von Baseline beim LVMi ... 186
Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für ‚Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 ' ... 186
Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für ‚Kardiale Ereignisse des kombinierten Endpunktes' ... 187
Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für UE ... 187
Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{CKD-EPI}$' ... 188
Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse nach Alter für Veränderung von Baseline beim LVMi ... 188
Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse nach Alter für ‚Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 ' ... 189
Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse nach Alter für UE ... 189
Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse nach Rasse für ‚Veränderung von Baseline beim LVMi' ... 190
Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse nach Rasse für ‚Veränderung von Baseline beim Physical Component Score des SF-36' ... 190
Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse nach Rasse für ‚Veränderung von Baseline beim BPI Composite Score' ... 191
Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für ‚Veränderung von Baseline beim LVMi' ... 191
Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für ‚Veränderung von Baseline beim Mental Component Score des SF-36' ... 192
Tabelle 4-126: Zusammengefasster kombinierter Endpunkt ... 196
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 200
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 201
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 201
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 202
Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 202

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 204
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 204
Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 205
Tabelle 4-135: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-136: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-137: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-138: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-139: Charakterisierung der Patienten bzgl. Exposition gegenüber Migalastat – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-140: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-141: Operationalisierung von $GFR_{CKD-EPI}$ – weitere Untersuchungen 212
Tabelle 4-142: Operationalisierung von LVMi – weitere Untersuchungen 213
Tabelle 4-143: LVMi (g/m^2) Veränderung von Baseline bis 30/36 Monate unter Migalastat in Studie 011 und 041 213
Tabelle 4-144: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen 214
Tabelle 4-145: Die am häufigsten aufgetretenen UE nach Preferred Term (berichtet von ≥ 5 % der Patienten) aus Studie 041 215
Tabelle 4-146: UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Häufigkeit und Preferred Term aus Studie 041 216
Tabelle 4-147: Als schwer eingestufte UE nach Häufigkeit und Preferred Term aus Studie 041 218
Tabelle 4-148: Die am häufigsten betroffenen SOC der UE (berichtet von ≥ 5 % der Patienten) aus Studie 041 219
Tabelle 4-149: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 223
Tabelle 4-150: Liste der eingeschlossenen Studien 226
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 011 245
Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 012 254
Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 011 263
Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 012 280

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 041 298

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studienablaufs in Studie 011 42
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie 012 43
Abbildung 4-3: Risikofaktoren für HRQoL am linearen Regressionsmodell 58
Abbildung 4-4: Positive Korrelation zwischen Plasma Lyso-Gb-3 und LVMi 61
Abbildung 4-5: Short Form des BPI 63
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 73
Abbildung 4-7: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare bei Patienten mit *amenable* Mutationen 100
Abbildung 4-8: Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 von Baseline bis Monat 6 und von Monat 6 bis Monat 12 132
Abbildung 4-9: Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 bei Patienten der Studie 012 unter Migalastat oder ERT 134
Abbildung 4-10: Darstellung des Patientenflusses in Studie 011 253
Abbildung 4-11: Darstellung des Patientenflusses in Studie 012 261

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor
ANCOVA	analysis of covariance
ARB	Angiotensin Rezeptor-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
BL	baseline
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form, Fragebogen zur Schmerzwahrnehmung
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPEC-GS	Clinical Pathology Endpoint Committee Focused on Glomerular Sclerosis, Kommittee klinischer Pathologen, spezialisiert auf glomeruläre Sklerose zur Endpunktbewertung
CRF	case report form
CRO	Contract Research Organisation, Auftagsforschungsinstitut
CSR	Clinical Study Report, klinischer Studienbericht
CTD	Common Technical Dokument, Dokumentformat für die Arzneimittelzulassung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTI	Doppler Tissue Imaging, Gewebe-Doppler-Bildgebung
ECHO	Echokardiographie
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	estimated/geschätzte GFR
EKG	Echokardiogramm
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EMBASE	Excerpta Medica Database
ERT/EET	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie

Abkürzung	**Bedeutung**
EU	Europäische Union
EuCTR	EU Clinical Trials Register
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GL-3	Globotriaosylceramid
GLA-Gen	Gen für das Enzym α-Galaktosidase A
GLP	Good Laboratory Practice, Gute Laborpraxis
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
h	hour, Stunde
HCL	Hydrochlorid
HEK	Human Embryonic Kidney, Kulturzelllinie
HRQoL	Health Related Quality of Life
IC	interstitial capillaries, interstitielle Kapillaren
ICD	implantable cardioverter defibrillator, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFTA	interstitial fibrosis and tubular atrophy, interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
IMMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
inkl.	inklusive
ITT	Intention-to-treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes, gemeinnützige Organisation zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankungen
KI	Konfidenz-Intervall
LC-MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry, Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
LS	Least Squares, Methode der kleinsten Quadrate
LS MW	Least Squares-Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVMi	Linksventrikulärer Masseindex
Lyso-Gb-3	(gelöstes) Globotriaosylsphingosin
M	Mol
max.	maxima, Maximum
MCS	Mental Component Summary, Mentale Summenskala
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
mGFR	measured/gemessene GFR
min	Minute
min.	minimal, Minimum
mITT-Population	modified ITT-Population
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures, Gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MSSI	Mainz Severity Score Index
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Patienten in der Population
n	Patienten in der Auswertung
NEJM	New England Journal of Medicine
NIDDKD	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Nationales Institut für Diabetes, Magen-Darm- und Nierenerkrankungen
nM	nanomolar, Einheit für Stoffmengenkonzentration
nmol	nanomol, Einheit für Stoffmenge
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drud, nichtsteroidale Antirheumatika
OLE	Open-Label Extension, offene Verlängerungsphase (einer Studie)
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
PCS	Physical Component Summary, Physische Summenskala
PLAX	parasternale lange Achse
PSAX	parasternale kurze Achse
PT	Preferred Term, bevorzugte Bezeichnung bei der Kodierung von Ereignissen nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PubMed	National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine
QOD	Every other Day, jeden 2. Tag
QRS-Komplex	Kurvenbestandteil eines Elektrokardiogramms
RCT	Randomized Controlled Trial
RI	Renin-Inhibitor
RR	Relatives Risiko
RRT	Renal Replacement Therapy, Nierenersatzbehandlung
s.	siehe
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	standard deviation, Standardabweichung
SE	standard error, Standardfehler
SEM	standard error of mean, Standardfehler des Mittelwertes
SF-36	Short Form-36
SF-36v2	Short Form-36 (zweite Version)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class, Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effect, Surrogat-Schwellen-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Unit (Enzymeinheit)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom, Vereinigtes Königreich

Abkürzung	**Bedeutung**
ULN	Upper Limit of Normal, normale Obergrenze
US	United States, Vereinigte Staaten
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
α-GAL A	α-Galaktosidase A
µ	mikro

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Im Rahmen dieses Dossiers werden diese Patienten daher als *amenable* (Migalastat-sensitiv) bezeichnet.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO [1] ist der Zusatznutzen von Migalastat bereits durch die Zulassung belegt. Aus diesem Grund konzentriert sich das vorliegende Dossier auf die Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Migalastat bei der oralen Behandlung von an Morbus Fabry erkrankten Jugendlichen und Erwachsenen.

Datenquellen

Die dargestellte empirische Evidenz entspricht den Ergebnissen der Zulassungsstudien AT1001-011 und AT1001-012 sowie den vorläufigen Ergebnissen der Extensionsstudie AT1001-041 (nachfolgend als Studien 011, 012 und 041 bezeichnet). Als Datenquellen wurden die vollständigen Studienberichte der Phase-III-Studien 011 und 012 herangezogen; diese Studien sind auch im Rahmen einer systematischen Suche in Studienregistern identifizierbar. Für die noch laufende Studie 041 konnten nur vorläufige Ergebnisse aus den Abschnitten 2-7-3 und 2-7-4 des CTD (Common Technical Document) herangezogen werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der für das Dossier berücksichtigten Studien orientieren sich an der Zulassung von Migalastat und sind in Tabelle 4-4 aufgeführt. Alle Studien, die den Einschlusskriterien genügten und kein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden als relevant betrachtet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise von eingeschlossenen Studien erfolgt in zwei Schritten:

Das Verzerrungspotenzial der Studien und der Endpunkte wurde auf Basis der Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [1] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie systematisch extrahiert und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, berücksichtigt. Es erfolgte für alle Studien eine abschließende Beurteilung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene sowie speziell für die RCT auch auf Endpunktebene. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben im Anhang 4-F umfassend dargestellt.

Die Studie 011 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, bestehend aus 2 aufeinanderfolgenden Studienphasen (Phase 1 und 2) mit anschließender optionaler Open-Label-Extensionsphase (OLE). In Phase 1 wurden noch nicht mit Enzymersatztherapie (ERT, deutsche Abkürzung: Enzymersatztherapie, EET) unbehandelte Patienten verblindet in die beiden Behandlungsarme ‚Migalastat' oder ‚Placebo' randomisiert. Ab Phase 2 erhielten alle Teilnehmer unverblindet Migalastat. Die Verblindung aller an der Auswertung beteiligten Personen blieb jedoch bestehen, bis die Datenbank für Phase 2 geschlossen war.

Die Studie 012 ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Nichtunterlegenheit von Migalastat gegenüber der ERT in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurde. In dieser Studie erhielten Patienten, die bis dato mit ERT behandelt wurden und Migalastat-sensitive *GLA*-Mutationen aufwiesen, Migalastat oder weiterhin ERT (siehe Tabelle 4-1).

Beide Studien basieren bezüglich ihres Desings auf den wissenschaftlichen Empfehlungen der European Medicines Agency.

Tabelle 4-1: Studiendesign der Studien 011 und 012

Studie	Phase (Dauer)	Behandlungsgruppen
011	1 (Monat 1 - 6)	ERT-naive Patienten Gruppe 1: Migalastat Gruppe 2: Placebo
	2 (Monat 6 – 12)	Gruppe 1: Patienten erhielten weiterhin Migalastat Gruppe 2: Wechsel von Placebo zu Migalastat
	OLE (Monat 12 – 24)	Beide Gruppen erhielten Migalastat
012	18 Monate	ERT-vorbehandelte Patienten Gruppe 1: Wechsel von ERT zu Migalastat Gruppe 2: Patienten erhielten weiterhin ERT

Weitere, im Dossier berücksichtigte Daten stammen aus der noch laufenden offenen, 1-armigen Interventionsstudie 041, welche als Extensionsstudie den Patienten aus den Studien 011 und 012 weiterhin Zugang zu Migalastat ermöglicht und deren Ziel die Generierung von Langzeitdaten ist.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA [1] entsprechen die randomisierten Interventionsstudien 011 und 012 der Evidenzstufe Ib,. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien als „niedrig" eingestuft. Für die meisten erhobenen Endpunkte (z. B. für Laborparameter) ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich. Bei einzelnen patientenberichteten Endpunkten kann aufgrund der subjektiven Bewertung durch den Patienten eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Studie 041 entspricht der Evidenzklasse III. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch einzustufen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es wurden Daten zu den vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst.

In den Studien 011 und 012 wird die Dimension Mortalität über das Auftreten von Todesfällen, die im Rahmen der Sicherheitsauswertung der Studien erfasst wurden, abgebildet. In beiden Studien ist kein Todesfall aufgetreten.

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt über insgesamt 11 verschiedene Endpunkte. Die Nierenfunktion wurde anhand der jährlichen Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen (measured, $mGFR_{iohexol}$) bzw. geschätzt (estimated, $eGFR_{CKD-EPI}$). Die Änderung des linksventrikulären Masseindex (LVMi), die Veränderung des gelösten Globotriaosylsphingosins (Lyso-Gb-3) sowie die α-Galaktosidase A (α-GAL A)-Aktivität wurden ebenso gleichermaßen in beiden Studien 011 und 012 erfasst wie das Schmerzerleben, deren Erhebung anhand des Brief Pain Inventory-Short Form-Fragebogens (BPI-SF) erfolgte. Ausschließlich in 011 erhoben wurden die Anzahl der Globotriaosylceramid (GL-3)-Inklusionen sowie die gastrointestinale Gesundheit, erfasst durch den Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)-Fragebogen. In Studie 012 wurden zusätzlich noch drei kombinierte Endpunkte (ein kardialer, ein renaler und ein zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt) erhoben. Unterstützend werden zudem Langzeitergebnisse der Extensionsstudie 041 zu den Endpunkten ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' und ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)' dargestellt.

Die Dimension Lebensqualität wird anhand des Short Form-36 Version 2 erfasst.

Für Studie 011 wurde als primärer Endpunkt der Anteil der Patienten mit 50 % Reducktion der GL-3-Inklusionen von Baseline bis Monat 6 gewählt. In Studie 012 war die jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate ($eGFR_{CKD-EPI}$ und $mGFR_{iohexol}$) der primäre Endpunkt.

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte ‚Unerwünschte Ereignisse' (UE), ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse' (SUE) sowie ‚Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen'.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4-2, wobei die Ergebnisse von Subgruppenanalysen an dieser Stelle nicht in Tabellenform erfasst sind.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse aus den Studien 011, 012 und 041

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
Mortalität				
Todesfälle	011 und 012: kein Todesfall während der Studienlaufzeit			**kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar**
Morbidität				
Anzahl der GL-3-Inklusionen (ml/min/1,73 m²)	011, Phase 1: geschätzte Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE)	-0,224 (0,0782)	0,106 (0,0883)	**Signifikant weniger GL-3-Inklusionen unter Migalastat als unter Placebo**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: -0,3, 95 %-KI [-0,6, -0,1], p = 0,0078		
	011, Phase 2: Veränderung Baseline - Monat 12, MW (SD)	-0,239 (0,4997), 95 %-KI [-0,46, -0,02]	-0,243 (0,4038), 95 %-KI [-0,45, -0,03]	-
	011, Phase 2: geschätzte Differenz Monat 6 - 12 für Placebo-Migalastat-Gruppe, LS MW		-0,320, 95 %-KI [-0,5719, -0,0677], p = 0,014	**Signifikante Reduktion der GL-3-Inklusionen nach Wechsel von Placebo zu Migalastat**
Jährliche Änderung der Nierenfunktion: $mGFR_{iohexol}$ (ml/min/1,73 m²)	011, Phase 1: geschätzte Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE)	-6,612 (3,4659), 95 %-KI [-13,607, 0,382]	-0,255 (3,9324), 95 %-KI [-8,191, 7,681]	**Kein signifikanter Unterschied in der Änderung der Nierenfunktion zwischen Migalastat und Placebo**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte:-6,4, 95 %-KI [-16,8, 4,0], p = 0,2241		
	011, Phase 1: geschätzte jährliche Rate der Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE)	-12,892 (6,7552) 95 %-KI [-26.515, 0,731]	-1,313 (7,6901) 95 %-KI [-16,822, 14,195]	
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: -11,6, 95 %-KI [-31,9, 8,7], p = 0,2563		
	011, Phase 2: Veränderung und jährliche Rate der Veränderung Baseline - Monat 12, MW (SD) innerhalb einer Gruppe und LS MW (SE) für	Veränderung: -7,12 (20,693), 95 %-KI [-16,29, 2,06] Jährliche Rate der Veränderung: -7,10 (20,685), 95 %-KI [-16,27, 2,07]	Veränderung: 0,78 (9,724), 95 %-KI [-4,22, 5,78] Jährliche Rate der Veränderung: 0,81 (9,795), 95 %-KI [-4,23, 5,84]	-

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
	Differenz zwischen den Gruppen	Differenz der geschätzten Mittelwerte: -8,4, 95 %-KI [-20,2, 3,4]		
	011, OLE: jährliche Änderung, Monat 24, MW (SD)	-1,51 (8,080), 95 %-KI [-4,201, 1,180]		**Keine signifikante jährliche Änderung der Nierenfunktion**
	012: geschätzte jährliche Rate der Veränderung Baseline - Monat 18, LS MW (SE)	-4,354 (1,6381), 95 %-KI [-7,651, 1,056]	-3,238 (2,2712), 95 %-KI [-7,809, 1,334]	**Migalastat vergleichbar mit ERT aufgrund einer vollständigen Überlappung der KI**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: -1,116 (2,794), 95 %-KI [-6,740, 4,508], p = 0,6915		
	gepoolte Analyse 011 und 012: jährliche Rate der Veränderung über 18 Monate, MW (SD) innerhalb einer Gruppe und LS MW (SE) für Differenz zwischen den Gruppen	Patienten, die in Monat 18 - Migalastat erhalten haben: -3,37 (9,412), 95 %-KI [-5,63, -1,11] - ERT erhalten haben: -2,21 (8,392), 95 %-KI [-7,06, 2,64] - Differenz der LS MW: -0,26 (2,587) (, 95 %-KI [-5,41, 4,90]		**Kein signifikanter Unterschied in der jährlichen Änderung der Nierenfunktion zwischen Migalastat und ERT**
Jährliche Änderung der Nierenfunktion: $eGFR_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m²)	011, Phase 1: geschätzte jährliche Rate der Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE) [95 %-KI]	-1,1 (3,16) [-7,5, 5,3]	1,6 (3,61) [-5,7, 8,9]	**Kein signifikanter Unterschied in der Änderung der Nierenfunktion zwischen Migalastat und Placebo**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: -2,7, 95 %-KI [-12,3, 6,7], p = 0,5729		
	011, Phase 2: jährliche Rate der Veränderung von Baseline - Monat 12, MW (SD) [95 %-KI]	-0,5 (7,87) [-3,8, 2,7]	-0,8 (4,61) [-3,0, 1,4]	-
		Differenz der Mittelwerte: 0,3, 95 %-KI [-3,8, 4,4]		
	011, OLE: jährliche Änderung, Monat 24, MW (SD)	-0,30 (4,245), 95 %-KI [-1,645, 1,035]		**Keine signifikante jährliche Änderung der Nierenfunktion; vergleichbar mit gesunden Individuen**

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
	012: geschätzte jährliche Rate der Veränderung Baseline - Monat 18, LS MW (SE)	-0,397 (0,9315), 95 %-KI [-2,272, 1,478]	-1,031 (1,2943), 95 %-KI [-3,636, 1,575]	**Migalastat vergleichbar mit ERT aufgrund einer vollständigen Überlappung der KI**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: 0,63, 95 %-KI [-2,566, 3,834], p = 0,6919		
	gepoolte Analyse 011 und 012: jährliche Rate der Veränderung über 18 Monate, MW (SD) innerhalb der Gruppen und LS MW (SE) zwischen den Gruppen	Patienten, die in Monat 18 - Migalastat erhalten haben: -1,03 (3,893), 95 %-KI [-1,94, -0,11] - ERT erhalten haben: -3,52 (6,790), 95 %-KI [-7,44, 0,40] - Differenz der LS MW: 2,5 (1,85), 95 %-KI [-1,50, 6,49],		**Kein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT; jährliche Änderung der Nierenfunktion unter Migalastat vergleichbar mit gesunden Individuen**
	041: jährliche Rate der Veränderung nach 36 Monaten, MW (SD)	-0,81 (3,693), 95 %-KI [-2,00, 0,37]		**Keine signifikante jährliche Änderung der Nierenfunktion unter Migalastat**
Kardialer kombinierter Endpunkt	012: Patienten mit mind. 1 kardialen Ereignis in 18 Monaten, n (%)	2 (5,9), 95 %-KI [0,7, 19,7]	3 (16,7), 95 %-KI [3,6, 41,4]	**Kein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT bei kardialen Ereignissen**
		RR: 0,35, 95 %-KI [0,06, 1,92], p = 0,3265		
Renaler kombinierter Endpunkt	012: Patienten mit mind. 1 renalen Ereignis in 18 Monaten , n (%)	8 (23,5), 95 %-KI [10,7, 41,2]	6 (33,3), 95 %-KI [13,3, 59,0]	**Kein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT bei renalen Ereignissen**
		RR: 0,71, 95 %-KI [0,29, 1,72], p = 0,5191		
Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt	012: Patienten mit mind. 1 zerebrovaskulären Ereignis in 18 Monaten, n (%)	0 (0), 95 %-KI [0,0, 0,0]	1 (5,6), 95 %-KI [0,1, 27,3]	**Kein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT bei zerebrovaskulären Ereignissen**
		RR: N/A, 95 %-KI [N/A], p = 0,3462		
Zusammengefasster kombinierter Endpunkt	012: Patienten mit mind. 1 kardialen, renalen oder zerebrovaskulären Ereignis, n (%)	10 (29,4), 95 %-KI [15,1, 47,5]	8 (44,4), 95%-KI [21,5, 69,2]	**Vorteil von Migalastat gegenüber ERT beim zusammengefassten kombinierten Endpunkt**
		RR: 0,66, 95 %-KI [0,32, 1,38], p = 0.3618		
ECHO-	011, Phase 1: geschätzte	0,802 (1,5438)	-1,486 (1,9345)	**Kein signifikanter Unterschied in**

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
Untersuchungen (LVMi) (g/m²)	Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE)	2,288, 95 %-KI [-2,749, 7,325], p = 0,3636		**der Änderung des LVMi zwischen Migalastat und Placebo**
	011, Phase 2: Veränderung Baseline - Monat 12, MW (SD)	-1,761 (11,8813)	3,933 (19,1728)	-
		Differenz der Mittelwerte: -5,69, 95 %-KI [-17,296, 5,908]		
	011, OLE: Veränderung in 18 Monaten (Placebo-Migalastat) bzw. 24 Monaten (Migalastat), MW (SD); davon mit LVH zu Baseline	-7,7 (19,4174), 95 %-KI [-15,4, -0,01] -18,6 (23,4822), 95 %-KI [-38,3, 1,04]		**Signifikante Reduktion des LVMi für alle Patienten und numerischer Vorteil für Patienten mit LHV zu Baseline**
	012, Veränderung Baseline - Monat 18, MW (SD)	-6,578 (12,0817), 95 %-KI [-11,010, -2,146], p = 0,0206	-2,015 (14,8569), 95 %-KI [-10,993, 6,963], p = 0,8518	**Signifikante Reduktion des LVMi unter Migalastat**
		Differenz der Mittelwerte: -4,423, 95 %-KI [-14,533, 5,686], p = 0,3683		
	012, geschätzte Veränderung Baseline - Monat 18, Patienten mit LVH zu Baseline, MW (SD)	-8,406 (10,6704), 95 %-KI [-15,689, 2,564]	4,496 (20,4531), 95 %-KI [-10,710, 18,433]	**Numerisch größere Reduktion des LVMi unter Migalastat bei Patienten mit LVH zu Baseline**
		Differenz der Mittelwerte: -10,425 95 %-KI [-28,864, 8,015], p = 0,2416		
	gepoolte Analyse 011 und 012, Veränderung Baseline - Monat 18, LS MW (SE)	-8,7 (14,238), 95 %-KI [-13,2, -4,2]	-2,8 (15,2586), 95 %-KI [-12,5, 6,9]	**Kein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT; signifikante Reduktion des LVMi unter Migalastat für alle Patienten und für Patienten mit LVH zu Baseline**
		Differenz der Mittelwerte: -6,0, 95 %-KI [-15,5, 3,6]		
	gepoolte Analyse 011 und 012, Veränderung Baseline - Monat 18, Patienten mit LVH zu Baseline, MW	-12,8, 95 %-KI [-20,6, -4,9]	3,9, 95 %-KI [-33,6, 41,4],	
		Differenz der Mittelwerte: -16,6 [-35,9, 2,6]		
	041, Veränderung in 30 Monaten (Placebo-Migalastat) bzw. 36 Monaten (Migalastat), MW	-17,0 (16,5273), 95 %-KI [-26,2, -7,9] p = 0,0013 -30 (17,4954), 95 %-KI [-57,9, -2,2] p = 0,0415		**Signifikante Reduktion des LVMi unter Migalastat**

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
	davon mit LVH zu Baseline			
Plasma-Lyso-Gb-3 (nmol/l)	011, Phase 1, geschätzte Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE)	-10,58 (2,2919) 95 %-KI [-15,29, -5,88], p < 0,0001	0,83 (2,7044) 95 %-KI [-4,72, 6,38], p = 0,7612	**Signifikant weniger Plasma-Lyso-Gb-3 unter Migalastat gegenüber Placebo**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: -11,41, 95 %-KI [-18,7, -4,1], p = 0,0033		
	011, Phase 2, Veränderung Phase 2 zu Phase 1 für Placebo-Migalastat-Gruppe, MW (SD)		-16,06 (28,12), 95 %-KI [-33,06, 0,93], p = 0,0105	**Signifikant weniger Plasma-Lyso-Gb-3 nach Wechsel von Placebo zu Migalastat**
	012, Veränderung Baseline zu Monat 18, MW (SD)	1,728 (5,5332), 95 %-KI [-0,301, 3,758], p = 0,0923	-1,926 (4,8872), 95 %-KI [-4,632, 0,781], p = 0,1492	**Keine signifikante Veränderung im Plasma-Lyso-Gb-3 unter Migalastat und ERT**
		Differenz der Mittelwerte: 3,654, 95 %-KI [0,272, 7,037], p = 0,6372		
α-GAL A-Aktivität (nmol/h/mg)	011, Phase 1, Veränderung von Baseline - Monat 6, MW (SD), Migalastat vs. Placebo	2,447 (3,1842), 95 %-KI [-0,895, 5,788], p = 0,1186	-0,102 (0,3556), 95 %-KI [-0,376, 0,171], p = 0,4136	**Anstieg der α-GAL A-Aktivität unter Migalastat**
	Veränderung Monat 6 zu Monat 12	1,176 (2,1582), 95 %-KI [-1,504, 3,856] , p = 0,2900	3,602 (3,5439), 95 %-KI [0,878, 6,326], p = 0,0158	
	012, Veränderung von Baseline - Monat 18, MW (SD)	5,393 (4,5975), 95 %-KI [2,738, 8,047]	-0,437 (1,4295), 95%-KI [-1,759, 0,885]	**Signifikanter Anstieg der α-GAL A-Aktivität unter Migalastat**
Schmerzerleben (BPI-SF)	011, Phase 1, Score zu Baseline	1,685 (1,8300), 95%-KI [0,961, 2,409]	2,170 (2,2379), 95%-KI [1,178, 3,163]	**Keine signifikante Änderung**
	Veränderung von Baseline - Monat 6, MW (SD), Migalastat vs. Placebo	0,602 (1,8440), 95%-KI [-0,128, 1,331], p = 0,1018	0,275 (1,9767), 95%-KI [-0,650, 1,200], p = 0,5412	

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: 0,158, 95%-KI [-0,918, 1,233], p = 0,7691		
	011, Phase 2, Score zu Baseline Veränderung von Baseline - Monat 12, MW (SD)	1,673 (1,8658), 95%-KI [0,920, 2,426] 0,365 (1,1033), 95%-KI [-0,101, 0,830]	2,188 (2,2608), 95%-KI [1,129, 3,246] -0,139 (1,6410), 95%-KI [-0,955, 0,677]	-
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: 0,443, 95 %-KI [-0,425, 1,311]		
	011, OLE, Score zu Baseline Veränderung von Baseline - Monat 24, MW (SD)	1,489 (1,7139), 95 %-KI [0,729, 2,249] 0,762 (1,9356), 95 %-KI [-0,119, 1,643], p = 0,0864	2,303 (2,2617), 95 %-KI [1,213, 3,393] -0,303 (1,5912), 95 %-KI [-1,070, 0,464], p = 0,4179	-
	012, Veränderung von Baseline - Monat 18, MW (SD)	0,15 (2,065), 95 %-KI [-0,566, 0,875], p = 0,6657	-0,19 (1,527), 95 %-KI [-0,976, 0,594], p = 0,4179	**Keine signifikante Veränderung im Schmerzerleben unter Migalastat und ERT**
Gastrointestinale Gesundheit (GSRS)	011, Phase 1, geschätzte Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE), Subskala Diarrhö	-0,3 (0,14), 95 %-KI [-0,6, -0,0]	0,2 (0,18), 95 %-KI [-0,2, 0,5]	**Signifikante Verbesserung in der Subskala ‚Diarrhö' unter Migalastat gegenüber Placebo**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: -0,5, 95 %-KI [-1,0, -0,1], p = 0,0264		
	011, Phase 1, geschätzte Veränderung Baseline - Monat 6, LS MW (SE), Subskala Reflux, Patienten mit Symptomen zu Studienbeginn	-0,6 (0,33), 95 %-KI [-1,3, 0,1]	0,6 (0,43), 95 %-KI [-0,4, 1,5]	**Signifikante Verbesserung in der Subskala ‚Reflux' unter Migalastat gegenüber Placebo**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: -1,2, 95 %-KI [-2,4, -0,0], p = 0,0465		
	011, OLE, Veränderung von Baseline–Monat 18 (Migalastat) und Monat 6–24 (Placebo-Migalastat), MW (SD)	- Diarrhö: -0,5 (1,22), 95 %-KI [-0,9, -0,1], p = 0,0110 - Verdauungsstörung: -0,4 (1,10), 95 %-KI [-0,7, -0,04], p = 0,0299 Bei Patienten mit Symptomen zu Studienbeginn: - Diarrhö: -0,1 (1,3), 95 %-KI [-1,5, -0,4], p = 0,0013		**Signifikante Verbesserung in den Subskalen ‚Diarrhö' und ‚Verdauungsstörung' unter Migalastat**

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
		- Verdauungsstörung: -0,5 (1,15), 95 %-KI [-0,8, -0,06], p = 0,0242		
Lebensqualität				
SF-36v2	011, Phase 1, Veränderung Baseline - Monat 6, MW (SD), Migalastat vs. Placebo	PCS: 0,195 (5,2911), 95 %-KI [-1,856, 2,247], p = 0,87466 MCS: -0,686 (11,3245), 95 %-KI [-5,078, 3,705], p = 0,7509	PCS: -1,657 (6,3086), 95 %-KI [-4,610, 1,296], p = 0,2547 MCS: 2,059 (11,8797), 95 %-KI [-3,501, 7,618], p = 0,4479	**Keine signifikante Änderung**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: PCS: 1,604, 95 %-KI [-1,601, 4,808], p = 0,3189 MCS: -0,427, 95 %-KI [-5,956, 5,102], p = 0,8770		
	011, Phase 2, Veränderung Baseline - Monat 12 MW (SD)	PCS: -0,698 (7,1943), 95 %-KI [-3,667, 2,272], p = 0,6322 MCS: 0,767 (9,8959), 95 %-KI [-3,318, 4,852], p = 0,7017	PCS: -1,263 (9,6275), 95 %-KI [-5,903, 3,378], p = 0,5746 MCS: 0,886 (10,0256), 95 %-KI [-3,946, 5,718], p = 0,7047	-
	011, OLE, Veränderung Baseline - Monat 24 MW (SD)	PCS: -0,453 (7,9483), 95 %-KI [-3,977, 3,071], p = 0,7920 MCS: -1,941 (11,6786), 95 %-KI [-7,119, 3,237], p = 0,4444	PCS: 0,310 (8,2442), 95 %-KI [-3,664, 4,284], p = 0,8716 MCS: 1,805 (10,5962), 95 %-KI [-3,302, 6,912], p = 0,4673	-
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: PCS: -0,267, 95 %-KI [-4,701, 4,167] MCS: -1,718, 95 %-KI [7,403, 3,966]		
	011, OLE, Veränderung Baseline -Monat 24 (Migalastat) bzw. Monat 6 bis 24 (Placebo) für Patienten mit	Vitalität: 4,031 (6,8569), 95 %-KI [0,072, 7,990] Allgemeine Gesundheit: 4,532 (7,8154), 95 %-KI [0,204, 8,860]		**Signifikante Verbesserung der Vitalität und der allgemeinen Gesundheit unter Migalastat**

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
	eingeschränkter Lebensqualität, MW (SD)			
	012, Veränderung Baseline - Monat 18, MW (SD)	PCS: 0,96 (5,349), 95 %-KI [-0,999, 2,925], p = 0,3242 MCS: 0,08 (9,171), 95 %-KI [-3,287, 3,441], p = 0,9631	PCS: -1,92 (8,918), 95 %-KI [-6,677, 2,827], p = 0,4015 MCS: -0,41 (7,269), 95 %-KI [-4,279, 3,468], p = 0,8264	**Keine signifikante Veränderung der Skalen ‚PCS' und ‚MCS' unter Migalastat und ERT**
		Differenz der geschätzten Mittelwerte: PCS: 4,162, 95 %-KI [-0,098, 8,421], p = 0,0552 MCS: 0,371, 95 %-KI [-4,831, 5,574], p = 0,8864		
Sicherheit				
UE, Patienten mit mind. 1 unerwünschtem Ereignis	011, Phase 1, Monat 1 - 6, n (%)	31 (91,2)	30 (90,9)	**Kein signifikanter Unterschied bei unerwünschten Ereignissen zwischen Migalastat und Placebo**
		p = 1,0000, RR = 1,00, 95 %-KI [0,86, 1,17]		
	011, Phase 2, Monat 6 - 12, n (%)	26 (79)	24 (80)	-
		p = 1,0000, RR = 0,98, 95 %-KI [0,77, 1,27]		
	011, OLE, Monat 13 - 24, n (%)	24 (83)	24 (86)	-
		p = 1,0000, RR = 0,97, 95 %-KI [0,77, 1,21]		
	012, Monat 1 - 18, n (%)	34 (94,4)	20 (95,2)	**Kein signifikanter Unterschied bei unerwünschten Ereignissen zwischen Migalastat und ERT**
		p = 1,0000, RR = 0,99, 95 %-KI [0,88, 1,12]		
SUE, Patienten mit mind. 1 schwerwiegendem unerwünschten Ereignis	011, Phase 1, Monat 1 - 6, n (%)	2 (5,9)	4 (12,1)	**Kein signifikanter Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen Migalastat und Placebo**
		p = 0,4275, RR = 0,49, 95 %-KI [0,10, 2,47]		
	011, Phase 2, Monat 6 - 12, n (%)	3 (9,1)	2 (6,7)	-
		p = 1,0000, RR = 1,36, 95 %-KI [0,24, 7,61]		

Endpunkt	Studie	Migalastat	Vergleichstherapie	Ergebnis
	011, OLE, Monat 13 - 24, n (%)	5 (17)	6 (21)	-
		p = 0,7470, RR = 0,80, 95 %-KI [0,28, 2,34]		
	012, Monat 1 - 18, n (%)	7 (19,4)	7 (33,3)	**Kein signifikanter Unterschied bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen Migalastat und ERT**
		p = 0,3399, RR = 0,58, 95 %-KI [0,24, 1,43]		
Therapieabbrüche aufgrund von UE	011, Phase 1, Monat 1 - 6, n (%)	0 (0)	1 (3)	**Kein signifikanter Unterschied bei Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen Migalastat und Placebo sowie Migalastat und ERT**
		p = 0,4925, RR = N/A, 95 %-KI [N/A]		
	011, Phase 2, Monat 6 - 12, n (%)	1 (3) (kein Zusammenhang zur Studienmedikation)	0 (0)	
		p = 1,0000, RR = N/A, 95 %-KI [N/A]		
	011, OLE, Monat 13 - 24, n (%)	0 (0)	0 (0)	
		p = N/A, RR = N/A, 95 %-KI [N/A]		
	012, Monat 1 - 18, n (%)	0 (0)	0 (0)	
		p = N/A, RR = N/A, 95 %-KI [N/A]		

(LS) MW = (Least Squares) Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall, N/A = not available (nicht verfügbar), RR = relatives Risiko

GL3 = Globotriaosylceramid, (e/m) GFR = (estimated/measured) glomeruläre Filtrationsrate, OLE = Open-Label Extension, ERT = Enzymersatztherapie, ECHO = Echokardiographie, LVMi = linksventrikulärer Masseindex, LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie, Plasma-Lyso-Gb-3 = (gelöstes) Globotriaosylsphingosin, α-GAL A = α-Galaktosidase A, BPI-SF = Fragebogen zur Schmerzwahrnehmung, GSRS = Gastrointestinal Symptom Rating Scale, SF-36v2 = Short Form-36 (zweite Version), PCS = Physische Summenskala, MCS = Mentale Summenskala, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Studiendesign:

011, Phase 1: Migalastat vs. Placebo; Phase 2: Nach 6 Monaten Wechsel von Placebo zu Migalastat; OLE: Weiterbehandlung aller Patienten mit Migalastat

012: ERT-vorbehandelte Patienten, die in die Therapiearme Migalastat und ERT randomisiert wurden

041: offene, 1-armige Interventionsstudie (Extensionsstudie für Patienten aus den Studien 011 und 012)

Zusammenfassung der Ergebnisse für die Dimension ‚Morbidität'

Einfluss von Migalastat auf die Nierenfunktion

Typisch für die Manifestation der Fabry-Erkrankung ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Speziell verantwortlich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sind Schäden an Niere, Herz und Gehirn. [3] Die bei Morbus Fabry auftretenden Symptome werden durch eine Enzymfehlfunktion der α-GAL A hervorgerufen. Es kommt zu Akkumulationen von GL-3, die als Inklusionen z. B. im Nierengewebe zu sehen sind. Es wird angenommen, dass eine Rückbildung dieser Akkumulationen die normale Nierenfunktion erhält und einer Niereninsuffizienz bei Fabry-Patienten vorbeugt. [4] Ein Rückgang der GL-3-Inklusionen ist ein Indikator für die Wiederherstellung der Funktion des Enzyms. Durch Wiederherstellung der α-GAL A-Aktivität durch Migalastat kann GL-3 wieder abgebaut und damit seine zellschädigende Wirkung nachhaltig verringert werden.

In der Studie 011 werden ERT-naive Patienten verglichen, die innerhalb der ersten 6 Monate der Studie Migalastat oder Placebo erhalten haben. Es konnte gezeigt werden, dass Migalastat die Anzahl der GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren des Nierengewebes nach 6 Monaten durchschnittlich um -0,224 ml/min/1,73m² reduziert, während es unter Placebo zu einem Anstieg um 0,106 ml/min/1,73m² kam. Diese Reduktion um -0,3 ml/min/1,73m² von Migalastat gegenüber Placebo ist statistisch signifikant mit p = 0,0078 (95 %-KI [-0,6, -0,1]). Ein ähnlicher Effekt stellt sich bei den Patienten der Placebo-Gruppe nach dem Wechsel zu Migalastat ein, die durchschnittliche Anzahl der GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare sinkt im Vergleich zu Monat 6 signifikant um -0,320 ml/min/1,73m² (p = 0,014; 95 %-KI [-0,5719, -0,0677]).

Aus Subgruppenanalysen geht weiterhin hervor, dass für den Endpunkt ‚Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline' das Geschlecht sowie der Body Mass Index (BMI) zu Baseline als Effektmodifikatoren angesehen werden können. Während die Anzahl der GL-3-Inklusionen bei Männern gegenüber einer Placebo-Behandlung signifikant geringer war (p = 0,006; 95 %-KI [-2,112, -0,443]), konnte für Frauen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (p = 0,8216; 95 %-KI [-0,113, 0,141]).
Für Patienten mit einem BMI > 25 kg/m^2 zu Baseline ist der Unterschied zwischen Migalastat und Placebo für diesen Endpunkt signifikant (p = 0,0186; 95 %-KI [-0,679, -0,069]). Bei einem BMI ≤ 25 kg/m^2 war jedoch kein signifikanter Unterschied zu erkennen (p = 0,2856; 95 %-KI [-4,221, 8,484]).

Der positive Effekt von Migalastat auf die Nierenfunktion zeigt sich auch durch eine Stabilisierung der jährlichen Filtrationsrate der Niere. Die GFR wurde in den Studien 011 und 012 sowohl anhand der Iohexol-Clearance gemessen (measured GFR, $mGFR_{iohexol}$) als auch mit Hilfe der CKD-EPI-Gleichung abgeschätzt (estimated GFR, $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$). Zwar zeigt sich für beide Endpunkte nach 6 Monaten keine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion gegenüber Placebo ($mGFR_{iohexol}$: p = 0,2563, 95 %-KI [-31,9, 8,7] bzw. $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$: p = 0,5729, 95 % -KI [-12,3, 6,7]), es konnte jedoch für beide Raten eine Stabilisierung der Nierenfunktion in der OLE-Phase nachgewiesen werden. Die jährliche Änderung der

$eGFR_{CKD-EPI}$ entspricht hier im Mittel -0,3 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-1,645, 1,035]) bzw. -1,51 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-4,201, 1,180]) für $mGFR_{iohexol}$. Dieser Wert ist vergleichbar mit der natürlicherweise auftretenden, altersbedingten Abnahme bei gesunden Individuen, die mit ca. -1 ml/min/1,73 m^2 angegeben wird [5].

Aus der Analyse der Daten der Studie 012 zeigt sich darüber hinaus die Nichtunterlegenheit bezogen auf die Wirksamkeit von Migalastat gegenüber ERT. Während es sich bei den Patienten der Studie 011 um ERT-naive Patienten handelte, wurden in die Studie 012 nur ERT-vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die zu Beginn der Studie auf Migalastat umgestellt oder aber weiterhin mit ERT behandelt wurden.

Die Ergebnisse der Studie 012 zeigen sowohl für die mGFR als auch für die eGFR eine Vergleichbarkeit von Migalastat gegenüber ERT aufgrund sich vollständig überlappender Konfidenzintervalle. Für die Messung der GFR mittels Iohexol ergaben sich Werte von -4,354 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,651, 1,056]) für Migalastat und -3,238 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,809, 1,334]) für ERT. Der Gruppemunterschied liegt bei -1,116 ml/min/1,73 m² (p = 0,6915, 95 %-KI [-6,740, 4,508]). Auch für die jährliche Rate der Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ gelten die Therapien als vergleichbar. Bei Migalastat-Patienten beträgt die $eGFR_{CKD-EPI}$ -0,397 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-2,272, 1,478]) und unter ERT beträgt sie -1,031 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-3,636, 1,575]). Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich mit 0,63 ml/min/1,73 m² nicht signifikant voneinander (p = 0,6919, 95 %-KI [-2,566, 3,834].

In einer gepoolten Analyse über beide Studien wurde jeweils die Veränderung der GFR von Baseline bis Monat 18 für alle Patienten unter Migalastat gegenüber ERT verglichen. Unter Migalastat beträgt die jährliche Änderung der $mGFR_{iohexol}$ -3,37 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-5,63, -1,11]), unter ERT -2,21ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-7,06, 2,64]). Für die jährliche Änderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ unter Migalastat ergab sich ein Wert von -1,03 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-1,95, -0,11]), was ebenfalls der normalen, altersbedingten jährliche Abnahme der GFR gesunder Menschen von ca. -1 ml/min/1,73m^2 entspricht [5]. Der Wert unter ERT betrug -3,52 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-7,44, 0,40]).

Einfluss von Migalastat auf die Funktion des Herzens

Im natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry steigt der LVMi zunehmend an, wenn Patienten unbehandelt bleiben [6; 7]. Für die Patienten der Studie 011 konnte zwar kein Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden (p = 0,3636, 95 %-KI [-2,749, 7,325]) - die geschätzte Veränderung von Baseline bis Monat 6 beträgt für Migalastat-Patienten 0,802 g/m² und für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, -1,486 g/m². Die Ergebnisse der OLE-Phase zeigen jedoch eine signifikante Reduktion des LVMi um -7,7 g/m² (95 %-KI [-15,4, -0,01]) für alle Patienten nach 18 (Placebo) bzw. 24 Monaten (Migalastat) unter Migalastat.

Für Teilnehmer der Studie 012 zeigt sich ein Vorteil von Migalastat gegenüber ERT: Im Mittel reduzierte sich der LVMi für die Patienten der Migalastat-Gruppe signifikant

um -6,578 g/m² (p = 0,0206, 95 %-KI [-11,010, -2,146]), während für die Patienten der ERT-Gruppe keine signifikante Reduktion gemessen werden konnte (-2,015 g/m², p = 0,8518, 95 %-KI [-10,993, 6,963]). Auch für Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) zu Baseline zeigte sich eine Nichtunterlegenheit von Migalastat gegenüber ERT (p = 0,2416, 95 %-KI [-28,864, 8,015]). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch in der gepoolten Analyse, in der alle Migalastat-Patienten aus Studie 011 und 012 mit den ERT-Patienten verglichen wurden. Sowohl für alle Patienten als auch für Patienten mit LVH war die Reduktion des LVMi nach 18 Monaten gegenüber der Baseline signifikant mit -8,7 g/m² (95 %-KI [-13,2, -4,2]) bzw. -12,8 g/m² (95 %-KI [-20,6, -4,9]). Darüber hinaus zeigte sich jeweils ein Vorteil von Migalastat gegenüber ERT in der gepoolten Analyse. Dieser betrug für alle Patienten -6,0 g/m² (95 %-KI [-15,5, 3,6]) und für Patienten mit LVH zu Baseline -16,6 g/m² (95 %-KI [-35,9, 2,6]). Eine signifikante Reduktion des LVMi unter Migalastat kann zudem auch in den vorläufigen Ergebnissen der Extensionsstudie 041 beobachtet werden (p =0,0013, 95 %-KI [-26,2, -7,9]).

Die im natürlichen Krankheitsverlauf beschriebene Entwicklung eines ansteigenden LVMi kann unter Migalastat folglich positiv beeinflusst werden, wodurch das Risiko für kardiale Komplikationen reduziert werden kann.

Einfluss von Migalastat auf die kombinierten Endpunkte

In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurden für die Studie 012 kombinierte Endpunkte definiert, die Ereignisse in den 3 am häufigsten betroffenen Organsystemen Herz, Niere und Gehirn sowie die Anzahl an Todesfällen umfassen. Hierzu wurden jeweils Patienten mit mindestens einem kardialen, renalen bzw. zerebrovaskulären Ereignis erfasst. Alle drei kombinierten Endpunkte sind patientenrelevant.

Für jeden der drei kombinierten Endpunkte besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT mit p = 0,3265 (RR = 0,35, 95 %-KI [0,06, 1,92] für den kardialen kombinierten Endpunkt, p = 0,5191 (RR = 0,71, 95 %-KI [0,29, 1,72]) für den renalen kombinierten Endpunkt und p = 0,3462 (RR = N/A, 95 %-KI [N/A]) für den zerebrovaskulären kombinierten Endpunkt. In der Zusammenfassung der drei Endpunkte zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Migalastat gegenüber der ERT (p = 0,3618, RR = 0,66, 95 %-KI [0,32, 1,38]). Unter den Migalastat-Patienten hatten 29 % (10/34 Patienten) ein kardiales, renales oder zerebrovaskuläres Ereignis, in der ERT-Gruppe waren es 44 % (8/18 Patienten). Todesfälle sind weder in der Migalastat- noch in der ERT-Gruppe aufgetreten.

Einfluss von Migalastat auf Plasma-Lyso-Gb-3 und α-GAL A-Aktivität

Die Endpunkte ‚Plasma-Lyso-Gb-3' und ‚α-GAL A-Aktivität' geben ebenfalls Aufschluss darüber, inwiefern die Funktion des Enzyms wiederhergestellt ist, und sind daher ebenfalls patientenrelevant und klinisch bedeutsam.

Für den Krankheitsmarker Plasma-Lyso-Gb-3 zeigt sich in der Studie 011 ein signifikanter Vorteil von Migalastat gegenüber Placebo. Nach Abschluss der Phase 1 lag der Wert im

Mittel um -10,58 nmol/l niedriger als zu Baseline. Unter Placebo wurde hingegen ein Anstieg um 0,83 nmol/l verzeichnet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Migalastat (p = 0,0033, 95 %-KI [-18,7, -4,1]). Nach Abschluss der ersten Studienphase erhielten auch die Placebo-Patienten fortan Migalastat und auch hier konnte eine signifikante Reduktion durch den Wechsel zu Migalastat erreicht werden (-16,06 nmol/l, p = 0,0105 95 %-KI [-33,06, 0,93]).

Da alle Patienten der Studie 012 bereits ERT erhielten, als sie die Einnahme von Migalastat begannen, hatten sie schon zu Beginn der Studie keine erhöhten Mengen an Plasma-Lyso-Gb-3. Im Gegensatz zu unbehandelten Fabry-Patienten steigt dieser Marker unter ERT nicht an. Die Menge an Plasma-Lyso-Gb-3 zeigte sich stabil niedrig bei Patienten, die Migalastat erhielten: es kam weder unter Migalastat noch unter ERT zu signifikanten Änderungen im Plasma-Lyso-Gb-3.

Zusätzlich zu diesen Ergebnissen liegen Subgruppenergebnisse für den Endpunkt, Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3‘ von Baseline vor, die für Männer einen Unterschied zugunsten der ERT-Behandlung gegenüber Migalastat zeigen. Dieser Unterschied ist signifikant (p = 0,0258; 95 %-KI [1,581, 21,432]). Für Frauen bestätigte sich dieser Unterschied nicht (p = 0,1798; 95 %-KI [-0,322, 1,624]), was einerseits durch insgesamt höhere Baseline-Level an Plasma-Lyso-Gb-3 bei Patienten der ERT-Gruppe begründet ist und andererseits durch einen deutlicheren Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und einem erhöhten Level an Lyso-Gb-3 bei Männern [8].

Der Effekt von Migalastat zeigt sich auch in der Enzymaktivität der α-GAL A. In Phase 1 der Studie 011 steigt die Enzymaktivität um 2,447 nmol/h/mg bei den Migalastat-Patienten an, während es unter Placebo zu einem weiteren Abfall um -0,102 nmol/h/mg kommt. Für die Patienten, die von Beginn an Migalastat erhielten, konnte auch in Phase 2 ein positiver Effekt beobachtet werden (1,176 nmol/h/mg). Ein deutlich größerer Effekt zeigte sich jedoch für die Placebo-Gruppe nach der Umstellung auf Migalastat (3,602 nmol/h/mg). Hier steigt die Enzymaktivität direkt nach Umstellung signifikant an (p = 0,0158, 95 %-KI [0,878, 6,326]) und bleibt dauerhaft erhalten. Im Gegensatz zur ERT-Therapie (-0,437 nmol/h/mg, 95 %-KI [-1,759, 0,885]) zeigt sich unter Migalastat in Studie 012 ein signifikanter Anstieg der α-GAL A-Aktivität um 5,393 nmol/h/mg (95 %-KI [2,738, 8,047]).

Einfluss von Migalastat auf das Schmerzerleben und Gastrointestinale Beschwerden

Das Schmerzerleben der Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe der Schweregrad-Komponente des Fragebogens BPI-SF erhoben. Die Schmerzskala umfasst Werte zwischen 0 und 10, wobei ein Wert von 10 die stärksten vorstellbaren Schmerzen wiederspiegelt. Während das Schmerzerleben im Mittel unter Migalastat zwischen den einzelnen Studienphasen der Studie 011 weitestgehend vergleichbar blieb, konnte nach einem Wechsel von Placebo zu Migalastat ein Rückgang verzeichnet werden. Für die Patienten der Studie 012 kam es sowohl unter Migalastat als auch unter ERT zu keiner signifikanten Veränderung im Schmerzerleben während der Studienzeit. Die Veränderung nach 18 Monaten gegenüber

der Baseline betrug 0,15 Punkte (p = 0,6657, 95 %-KI [-0,566, 0,875]) für die Migalastat- und -0,19 Punkte (p = 0,4179, 95 %-KI [-0,976, 0,594]) für die ERT-Patienten.

Gastrointestinale Beschwerden wurden nur in Studie 011 und mittels GSRS-Fragebogen erhoben. Bei der Auswertung der Phase 1-Population konnte nach 6 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung unter Migalastat gegenüber Placebo auf der Subskala Diarrhö beobachtet werden (-0,5 Punkte, p = 0,0264, 95 %-KI [-1,0, -0,1]). Für das Auftreten von Diarrhöen, die im GSRS abgefragt werden, ist das Alter ein Effektmodifikator. Dabei zeigte sich, dass Migalastat-Patienten mit einem Alter unter 45 Jahren (Median) signifikante Verbesserungen in der Subskala Diarrhö gegenüber Placebo erlebten (p = 0,0112; 95 %-KI [-1,6, -0,2]). Für Patienten über 45 Jahre war der Effekt nicht signifikant.

Es wurde zudem eine Auswertung für Patienten der Studie 011 mit gastrointestinalen Symptomen zu Studienbeginn durchgeführt, um einen möglichen positiven Effekt von Migalastat auf schon bestehende Einschränkungen zu erkennen. Auf der Subskala für Reflux konnte für Migalastat eine signifikanter Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden (-1,2 Punkte; p = 0,0465; 95 % KI [-2,4, -0,0]).

Ebenfalls signifikante Verbesserungen lassen sich in der OLE-Phase der Studie 011 nach 24 Monaten (für Patienten, die zu Beginn direkt Migalastat erhielten) bzw. 18 Monaten (für Patienten, die die ersten 6 Monate Placebo erhielten) beobachten. Unter Migalastat verbesserten sich die Symptome Diarrhö signifikant um -0,5 Punkte (p = 0,0110, 95 %-KI [-0,9, -0,1]) und Verdauungsstörungen um -0,4 Punkte (p = 0,0299, 95 %-KI [-0,7, -0,04]). Diese Daten sind die bisher einzigen Beobachtungen, die doppelblind und Placebo-kontrolliert einen wesentlichen Effekt von Migalastat auf gastrointestinale Symptome bei der Fabry-Erkrankung zeigen.

Einfluss von Migalastat auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität von Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe des Short Form-36 Version 2 erfasst. Die Auswertung der Studie 011 zeigt keine signifikanten Effekte einer Migalastat-Behandlung auf die Lebensqualität.

Für Patienten der Studie 011, die schon zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen, zeigte sich unter Migalastat eine signifikante Verbesserung auf den Subskalen ‚Vitalität' (4,031 Punkte; 95 %-KI [0,072, 7,990]) und ‚Allgemeine Gesundheit' (4,532 Punkte; 95 %-KI [0,204, 8,860].

Keine signifikanten Effekte auf die Lebensqualität zeigten sich in der Studie 012. Sowohl unter Migalastat als auch unter ERT waren die Änderungen von Baseline in den Dimensionen PCS und MCS nicht signifikant.

Bewertung der Sicherheit von Migalastat

In der Studie 011 wurden bei dem Auftreten unerwünschter Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen der Migalastat- und der Placebo-Gruppe beobachtet. Bei 91,2 % der

Migalastat- und bei 90,9 % der Placebo-Patienten trat mindestens ein UE auf (p = 1,0000, RR = 1,00, 95 %-KI [0,86, 1,17]). Auch in Phase 2 sowie der OLE-Phase sind die Anteile vergleichbar mit 79 zu 80 % (Phase 2) sowie 83 zu 86 % (OLE).

Des Weiteren zeigt sich Vergleichbarkeit zwischen Migalastat und ERT in der Studie 012; auch hier sind keine signifikanten Unterschiede zu beobachten (p = 1,0000, RR = 0,99, 95 %-KI [0,88, 1,12]).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in Phase 1 der Studie 011 bei 2 Migalastat-Patienten (5,9 %) und bei 4 Placebo-Patienten (12,1 %) auf (p = 0,4275, RR = 0,49, 95 %-KI [0,10, 2,47]). Beide als SUE eingestuften Ereignisse in der Migalastat-Gruppe standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Auch in Bezug auf die SUE besteht zwischen den Therapiearmen Migalastat und ERT kein signifikanter Unterschied (p = 0,3399, RR = 0,58, 95 %-KI [0,24, 1,43]).

Es gab insgesamt zwei Fälle von Therapieabbrüchen aufgrund von UE, die als nicht kausal zur Studienmedikation bewertet wurden. In Studie 012 hat kein Patient die Therapie abgebrochen. Im Rahmen der Erhebung der Sicherheitsendpunkte sind auch Todesfälle erfasst worden. Innerhalb der Studien ist jedoch kein Patient verstorben.

Langzeitdaten

Einfluss von Migalastat auf die Nierenfunktion

Aus den Daten der Studie 041, die unter 4.3.2.3 vorgelegt wird, geht hervor, dass die jährliche Änderung der $GFR_{CKD\text{-}EPI}$ auch über eine Zeit von 36 Monaten unter Migalastat (min. 18, max. 54 Monate) mit -0,81 ml/min/1,73m^2 (95 %-KI [-2,00, 0,37]) stabil bleibt. Der Langzeiteffekt von Migalastat ist damit noch immer vergleichbar zu der natürlichen Abnahme der Nierenfunktion bei gesunden Individuen. Für unbehandelte Fabry-Patienten wird die krankheitsbedingte jährliche Abnahme der Nierenfunktion über die Zeit mit -2,2 bis -12 ml/min/1,73m^2 deutlich höher angegeben [9-14].

Einfluss von Migalastat auf die Funktion des Herzens

Aus Daten zur Veränderung des LVMi nach 36 Monaten Migalastat-Behandlung wird eine signifikante Reduktion des LVMi beobachtet, die bei -17,0 g/m^2 (95 %-KI [-26,2, -7,9]) liegt. Für Patienten mit LVH zu Baseline beträgt die Reduktion sogar -30,0 g/m^2 (95 %-KI [-57,9, -2,2]). Die beobachtete Reduktion des LVMi unter Migalastat ist unter klinischen Aspekten besonders im Vergleich zu unbehandelten Patienten positiv zu gewichten, da der LVMi im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt [6; 15].

Bewertung der Sicherheit von Migalastat

Für das Auftreten von UE, beobachtet über einen Zeitraum von 30 bzw. 36 Monaten unter Migalastat, ergab sich ein zu den vorherigen Ergebnissen vergleichbarer Anteil von 91 % der

Patienten, die ein UE berichteten. In der Extensionsstudie 041 hatte zum Zeitpunkt der Auswertung 1 Patient (1 %) die Studie aufgrund eines UEs beendet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat wird gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [16] in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA [1] als gering eingestuft. Es zeigt sich über die Zulassungsstudien ein durchweg positiver Effekt von Migalastat bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation (international als *amenable* Mutationen bezeichnet) aufweisen. Konkret zeigen sich sowohl anwendungsbedingte als auch wirkungsspezifische und patientenrelevante Vorteile einer Migalastat-Therapie.

Gegenüber einer Therapie mit ERT besitzt Migalastat den Vorteil der oralen Verabreichung, womit eine lebenslange Infusionstherapie mit ihren assoziierten infusionsbedingten Reaktionen bzw. Infektionen sowie diversen Einschränkungen des Alltags vermieden werden können. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von der Fabry-Erkrankung beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten.

In den vorgelegten klinischen Studien wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat in verschiedenen mit Morbidität und Mortalität der Erkrankung assoziierten Organsystemen offenkundig. Durch die wiederhergestellte Funktion des Enzyms α-GAL A werden die krankheitsspezifischen Ablagerungen wie GL-3-Inklusionen in der Niere unter Migalastat im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Diese Ablagerungen sind Ursache der vielfältigen Symptome mit Beteiligung mehrerer Organsysteme.

Bei Fortschreiten der Fabry-Erkrankung wird zunehmend eine Beeinträchtigung der renalen Funktion festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Patienten schneller abfallen als im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen. Daher ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung. Hier zeigt Migalastat über alle Auswertungen der GFR-Endpunkte einen Vorteil für die Fabry-Patienten gegenüber unbehandelten Patienten. Im Gegensatz zu unbehandelten Patienten kann die Nierenfunktion unter Migalastat stabil erhalten werden. Das Niveau liegt dabei im Rahmen der normalen altersbedingten Abnahme gesunder Individuen.

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [17]. Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMi im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an, wohingegen eine Reduktion des LVMi mit einer Verbesserung der gesundheitlichen Folgen (LVH) korreliert [6; 7]. Verglichen mit der ERT besitzt Migalastat das Potenzial, die Herzfunktion über eine signifikante Verringerung des LVMi positiv zu beeinflussen. Zusätzlich zeigt sich eine geringere Frequenz kardialer, renaler und zerebrovaskulärer Ereignisse unter Migalastat.

Die bisher einzigen Beobachtungen, die doppelblind- und Placebo-kontrolliert einen positiven Effekt auf gastrointestinale Symptome bei der Fabry-Erkrankung zeigen, werden mit Migalastat erzielt. Die Symptome der Patienten verbesserten sich signifikant für die Subskalen Diarrhö und Verdauungsstörungen. Damit erreichen Patienten bezüglich der Morbidität eine relevante Verbesserung. Der Wirkstoff Migalastat wird auf Basis aller vorliegenden Daten zudem als sicher und gut verträglich eingeschätzt.

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten im Vergleich zu den bei der Zulassung berücksichtigten Komparatoren (Placebo und ERT) sowie dem natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als gering einzustufen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO [1] ist der Zusatznutzen von Migalastat bereits durch die Zulassung belegt. Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat bei der Behandlung von Jugendlichen und Erwachsenen mit Morbus Fabry zu bewerten.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Liste in Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Im Folgenden werden die auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen, wie international anerkannt, als ‚*amenable*' Mutationen bezeichnet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die langfristige Behandlung von Morbus Fabry-Patienten mit Migalastat. Die Dosierung des Wirkstoffs Migalastat liegt bei 123 mg (entspricht 1 Kapsel) alle 2 Tage.

Die Zulassungsstudien 011 und 012 wurden mit dieser Dosierung über einen Zeitraum von 12–24 Monaten (inklusive Extensionsphasen) durchgeführt. Der Vergleichsarm der Studie 011 erhielt Placebo und in Studie 012 erhielt die Vergleichsgruppe ERT (*Enzyme Replacement Therapy*, deutsch: Enzymerstztherapie EET). Auch die noch laufende 1-armige Extensionsstudie 041, zu der erste Zwischenauswertungen vorliegen, wird mit derselben Dosierung durchgeführt.

Patientenrelevante Endpunkte

Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu quantifizieren, wurden folgende patientenrelevante Endpunkte aus den RCT 011 und 012 betrachtet:

Tabelle 4-3: Liste der Endpunkte

Kategorie	**Endpunkt**	**Erhoben in Studie**	**Operationalisierung (Kurzform)**
Mortalität	Todesfälle	011 012	Hierzu war kein gesonderter Endpunkt definiert. Im Rahmen der Sicherheitsauswertungen beider Studien wurden jedoch Todesfälle erfasst.
Morbidität	GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren der Niere	011	Histologische Auswertung von Nierenbiopsien durch 3 externe, verblindete Nephropathologen bzgl. GL-3-Inklusionen
	Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$	011 012	Messung der Plasma-Clearance von Iohexol aus Blutproben
	Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$	011 012	Abschätzung der GFR aus Serum-Kreatinin mit Hilfe der mathematischen Formel CKD-EPI
	Kardialer kombinierter Endpunkt	012	Zusammenfassung 3 verschiedener kardialer Ereignisse
	Renaler kombinierter Endpunkt	012	Zusammenfassung 3 verschiedener renaler Ereignisse
	Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt	012	Zusammenfassung 3 verschiedener zerebrovaskulärer Ereignisse
	ECHO-Untersuchungen LVMi	011 012	Echokardiographische Untersuchung und Bestimmung des LVMi Aufnahmen der Untersuchungen wurden durch ein externes Labor verblindet ausgewertet.
	Krankheitsmarker Plasma Lyso-Gb-3	011 012	Laboruntersuchung des Biomarkers Lyso-Gb-3 aus Plasma, Endpunkterheber waren verblindet
	α-GAL A-Aktivität	011 012	Bestimmung der Enzymaktivität in weißen Blutzellen
	Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-Short Form (BPI-SF)	011 012	Fragebogen
	Erfassung der gastrointestinalen	011	Fragebogen

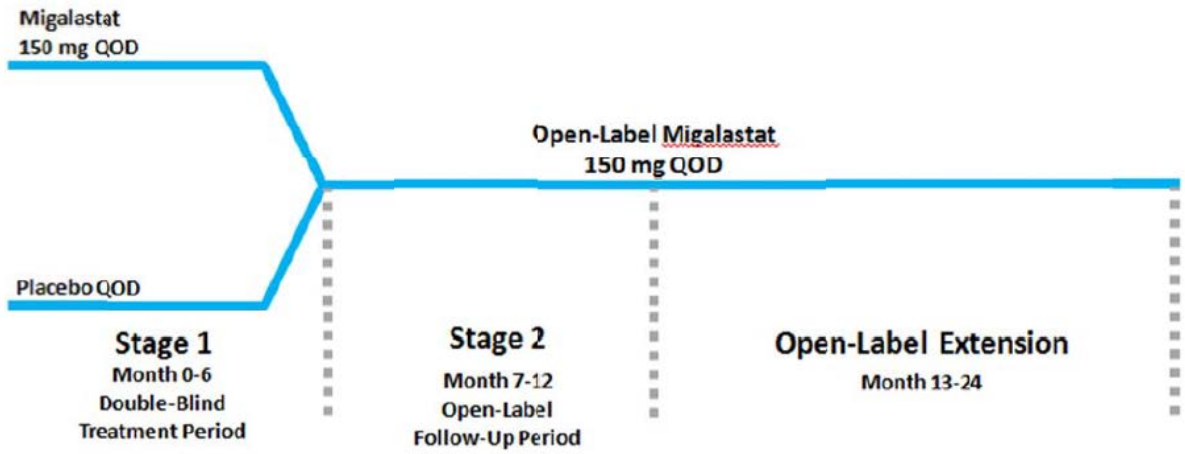
Kategorie	Endpunkt	Erhoben in Studie	Operationalisierung (Kurzform)
	Gesundheit mittels GSRS		
Lebensqualität	Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2	011 012	Fragebogen
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse	011 012	Bei jedem Klinikbesuch bewertet, Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	011 012	Bei jedem Klinikbesuch bewertet, Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen
	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	011 012	Bei jedem Klinikbesuch bewertet, Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen

IC-GL-3 = Globotriaosylceramid in interstitiellen Kapillaren, LVMi = linksventrikulärer Masseindex, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, mGFR = measured/gemessene GFR, eGFR = estimated/abgeschätzte GFR, SF-36v2 = Short Form-36, BPI = Brief Pain Inventory, GSRS = Gastrointestinal Symptom Rating Scale, UE = unerwünschtes Ereignis, α-GAL A = α-Galaktosidase A, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Studientypen

Die Studie 011 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Es wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Migalastat in der zugelassenen Dosierung von 123 mg jeden 2. Tag bei Patienten mit Morbus Fabry untersucht. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich von Migalastat gegen Placebo bzgl. typischer GL-3-Inklusionen in Nierenzellen von Fabry-Patienten, welche mittels histologischer Auswertung bestimmt wurden. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 16 und 74 Jahren. Weitere Einschlusskriterien waren eine bestätigte Diagnose des Morbus Fabry mit einer Mutation des *GLA*-Gens, die *in vitro* als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde. Die Studie bestand aus 3 Phasen und hatte eine Studiendauer von insgesamt 24 Monaten. In Phase 1 wurden die Patienten 6 Monate lang und im Verhältnis 1:1 entweder mit Migalastat oder Placebo behandelt. Anschließend erhielten alle Patienten für 6 Monate Migalastat und in einer optionalen Extensionsphase war eine Weiterbehandlung mit Migalastat für weitere 12 Monate möglich (Abbildung 4-1).

Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studienablaufs in Studie 011



1:1 Randomisierung in Phase 1, stratifiziert nach Geschlecht,
QOD = jeden 2. Tag,
Die Angabe 150 mg bezieht sich auf Migalastat HCL (Hydrochlorid) entsprechend 123 mg Migalastat.
Quelle: [18] Abbildung 3

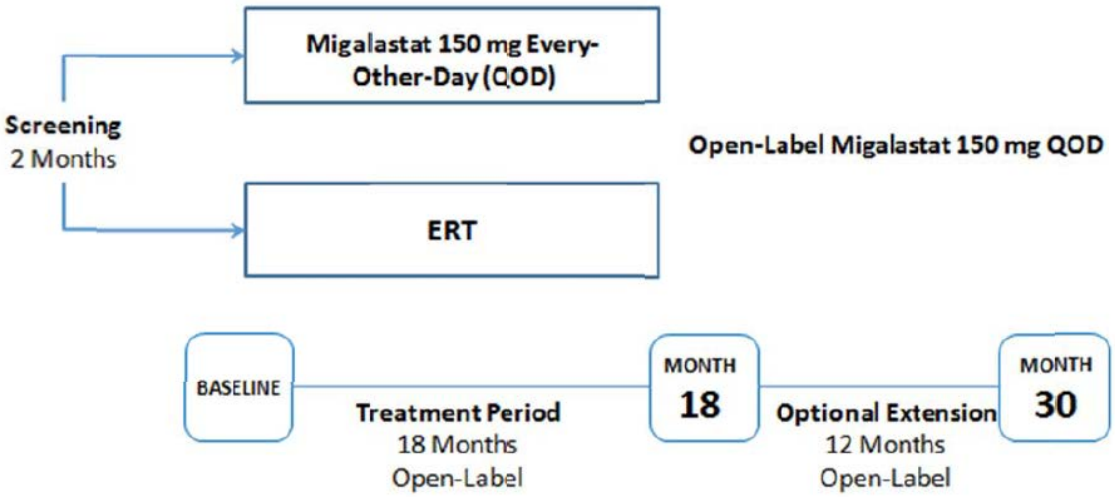
Die Randomisierung und Doppelverblindung wurden in Phase 1 angewandt, um mögliche Verzerrungen durch Gruppenzuteilung oder Erwartung von Patienten, Behandlern und Datenanalysten zu minimieren. Zu Beginn von Phase 2 wurde die Behandlung offen durchgeführt und die Teilnehmer unter Placebo erhielten ab diesem Zeitpunkt ebenfalls Migalastat. Alle an der Auswertung beteiligten Personen blieben jedoch verblindet, bis die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

1. Die klinische Phase-III-Studie 012 wurde randomisiert, offen und kontrolliert durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat gegenüber der ERT für Patienten mit Morbus Fabry. Die männlichen und weiblichen Patienten, die alle zuvor eine ERT erhalten hatten und eine als *amenable* (Migalastat-sensitive) klassifizierte Mutation aufwiesen, wurden in einem Verhältnis von 1,5:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice-Response-System. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Proteinurie-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt. Die Patienten waren ca. 21 Monate in der Studie. Diese Zeit umfasste mehrere Perioden:

   - Screening/Baseline (ca. 2 Monate)
   - Open-Label Behandlungsphase (ca. 18 Monate)
   - Follow-up (1 Monat)

Nach Ende der 18-monatigen Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnehmen (Abbildung 4-2). Diese Patienten mussten nicht an der Follow-up-Untersuchung teilnehmen. Für Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, betrug die gesamte Studiendauer 33 Monate.

Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie 012



1,5:1 Randomisierung, stratifiziert nach Geschlecht und Proteinurie-Status
ERT = Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie), QOD = jeden 2. Tag,
Die Angabe 150 mg bezieht sich auf Migalastat HCL (Hydrochlorid) entsprechend 123 mg Migalastat.
Quelle: [18] Abbildung 2

In beiden Studien wurde nach Einschluss der Patienten der zellbasierte Assay für das Ansprechen auf Migalastat vom HEK-293 Trial Assay auf den validierten GLP (good laboratory practice)-Assay umgestellt.

Für den vorläufig benutzen Assay mit HEK-293-Zellen war kein Patientenmaterial notwendig. Nur die Kenntnis über die spezifische Mutation reichte aus, um eine mutante Form des Enzyms α-GAL A in Kulturzellen zu exprimieren. Nach Zugabe von 10 µM Migalastat wurde das Ansprechen der Zellen hierauf ausgewertet. Dabei wurden Mutationen als Migalastat-sensitiv gewertet bei:

- relativem Anstieg der α-GAL A-Aktivität von ≥ 1,2fach über Baseline oder
- einem absoluten Anstieg auf ≥ 3 % der Enzymaktivität des Wildtyps.

Während der Laufzeit der Phase-III-Studien wurde das Testsystem an ein externes Labor (Cambridge Biomedical) zur Validierung nach GLP transferiert. Der Assay wurde modifiziert, um die Qualitätskontrolle, Präzision und Konsistenz der Ergebnisse zu verbessern. Dabei blieben die Kriterien, nach denen *Amenability* bestätigt wird, dieselben wie im HEK Trial Assay. Nach der Validierung wurden 531 Proben von Patienten aus den Migalastat-Phase-II- und III-Studien erneut getestet. Es konnte eine Änderung im *Amenability*-Status bei ca. 10 % der Patienten beobachtet werden. Der HEK 293 Trial Assay

hatte also einige Patienten mehr als *amenable* eingestuft – im Gegensatz zu dem validierten GLP-Assay. Diese falsch klassifizierten Patienten mussten bei der Berechnung der Endpunkte berücksichtigt werden. In diesem Dossier wurden für alle Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte aus beiden Studien jeweils die Populationen der *amenable*-Patienten ausgewertet. Im CSR der Studie 011 wurde diese Population nachträglich definiert, ausgewertet und als ‚ITT population excluding non-*amenable* subjects' bezeichnet. Für die Studie 012 wurde schon im Voraus die mITT-Population (modified ITT-Population) definiert, welche die *amenable*-Patienten umfasst. Für die Sicherheit wurde die Safety-Population der jeweiligen Studien herangezogen. Eine Übersicht der Patientenpopulationen liefert Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.1.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Nach § 35a SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen [1, 5. Kapitel § 18 (3)]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Migalastat durchgeführt, um zu ermitteln, ob neben den Zulassungsunterlagen weitere Evidenz verfügbar ist. Die gefundenen Publikationen wurden von zwei Gutachtern unabhängig voneinander nach den in Tabelle 4-4 gelisteten Kriterien bewertet. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Gutachter wurden durch Diskussion aufgelöst.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche zum Arzneimittel

Nummer	Kriterium	Einschluss
1	Studiendesign	RCT (Randomized Controlled Trial)
2	Indikation (Population)	Morbus Fabry
3	Intervention	Migalastat (Galafold™) laut Zulassung (123 mg jeden 2. Tag)
4	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
5	Studienperiode	Keine Einschränkung
6	Sprache	Englisch/Deutsch
7	Volltextpublikation verfügbar	Clinical Study Report oder andere relevante Reports der Ergebnisse verfügbar
		Ausschluss
8	Duplikate	Duplikate ohne relevante Zusatzinformation

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde am 02.11.2015 eine bibliographische Literaturrecherche für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Eine Update-Recherche wurde am 15.03.2016 (für EMBASE am 29.03.2016) durchgeführt. Dabei wurde jede Datenbank mit einer individuell angepassten Suchstrategie durchsucht. Die Suchstrategien sind wie gefordert in Anhang 4-A dokumentiert. Das Flussdiagramm der Recherche ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Entsprechend den Vorgaben wurden die folgenden Studienregister durchsucht, um relevante Studien zu identifizieren:

1. Clinicaltrials.gov (http://clinicaltrials.gov/)
2. EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu)
3. ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/)
4. PharmaNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm)

Die Suche in den verfügbaren Studienregistern erfolgte am 02.11.2015 mit eine zusätzlichen Update-Recherche am 15.03.2016 und wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer an das jeweilige Register adaptierten Suchstrategie durchgeführt (s. Anhang 4-B).

Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Generelle Einschränkungen bzgl. eines bestimmten Zeitraumes wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Recherche wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei wurden anhand der in Tabelle 4-4 gelisteten Kriterien alle identifizierten Studien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden gegebenenfalls durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Validität der verfügbaren Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde zudem für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-F dokumentiert.

Die Studien wurden jeweils einzeln evaluiert, um potentielle Ursachen von Verzerrungen auf Studienebene sowie auf Endpunktebene zu identifizieren. Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Erstellung der Randomisierungssequenz, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patienten und Studienpersonal, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren potentiell verzerrenden Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde jeweils in die Kategorien „niedrig" oder „hoch" eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird angenommen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann angenommen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch" führte nicht zu deren Ausschluss aus der Bewertung.

Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (B) wurde für jeden einzelnen Endpunkt ebenfalls in die Kategorien „niedrig" oder „hoch" eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion der Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik. Die Studie 012 wurde aufgrund der verschiedenen Applikationsformen von Migalastat (Kapsel) und ERT (Infusion) offen durchgeführt. Ein unverblindetes Design der Studie führt nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, wenn geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt sind, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzieren und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivieren oder verblinden. Für jeden Endpunkt der Studie 012 wurde dies geprüft.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Patientencharakteristika der Studien 011 und 012 werden über die Auswahlkriterien der Studienteilnehmer beschrieben (Tabelle 4-6). Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass die Zielpopulation von Migalastat gemäß Zulassung nur Fabry-Patienten umfasst, die eine zugrundeliegende Mutation des *GLA*-Gens tragen, welche als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde. Zu Beginn der Studien 011 und 012 wurden die Mutationen mit einem nicht GLP-validierten Zellassay an HEK-293-Zellen in Migalastat sensitiv oder nicht-sensitiv eingeteilt. Nach Einschluss der Patienten in die Studien wurde jedoch das Testsystem für das Ansprechen auf Migalastat auf den validierten GLP-Assay umgestellt. Für einige Patienten gab es daher eine neue Zuordnung, sodass neue Populationen definiert wurden, in denen die Patienten mit Mutationen, die laut Zulassung als *amenable* klassifiziert sind, ausgewertet wurden.

In diesem Dossier wurden für alle Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte aus beiden Studien jeweils die Populationen der *amenable*-Patienten ausgewertet. Im CSR der Studie 011 wurde diese Population nachträglich definiert, ausgewertet und als ‚ITT population excluding non-*amenable* subjects' bezeichnet. Für die Studie 012 wurde schon im Voraus die mITT-Population (modified ITT-Population) definiert, welche die *amenable*-Patienten umfasst. Für die Sicherheit wurde die Safety-Population der jeweiligen Studien herangezogen (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Verteilung der als *amenable* klassifizierten Patienten auf die Behandlungsgruppen in den Studien 011 und 012

Studie	**Patienten insgesamt** **ITT-Population**	***Amenable* Population/mITT**
011, Phase 1	67 (34 Migalastat, 33 Placebo)	50 (28 Migalastat, 22 Placebo)
011, Phase 2	63 (33 Migalastat-Migalastat, 30 Placebo-Migalastat)	47 (27 Migalastat-Migalastat, 20 Placebo-Migalastat)
011, OLE (Open-Label-Extension)	57 (29 Migalastat-Migalastat, 28 Placebo-Migalastat) Die Open-Label-Extension-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die Phase 2 abgeschlossen und die Studie fortgesetzt haben.	42 (23 Migalastat-Migalastat, 19 Placebo-Migalastat)
012	60 (36 Migalastat, 24 ERT)	52 Patienten = mITT (34 Migalastat-Gruppe, 18 ERT-Gruppe) Gegenüber der ITT-Population wurden 8 Patienten ausgeschlossen (2 Migalastat und 6 ERT). Pro Behandlungsgruppe wurden 2 Patienten ausgeschlossen, weil keine amenable Mutationen vorlagen. Weitere 4 Patienten der ERT-Gruppe wurden aufgrund fehlender post-Baseline $GFR_{iohexol}$-Messung (1 Patient) und zurückgezogener Einwilligung (3 Patienten) ausgeschlossen.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der Phase-III Migalastat-Studien

<table>
<tr><td colspan="2">Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Gemeinsame Einschlusskriterien von Studie 011 (Migalastat vs. Placebo) und Studie 012 (Migalastat vs. ERT)</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Mann oder Frau im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry zur Visite 1; Patienten unter 18 wurden nur von Zentren rekrutiert, die alle regulatorischen und ethischen Anforderungen erfüllten.
- Patient hat eine bestätigte GLA-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte.
- Patienten, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (Sartane, ARBs) einnahmen, mussten seit mindestens 4 Wochen vor Baseline auf eine stabile Dosis eingestellt sein.
- Männer und Frauen im reproduktionsfähigen Alter mussten sich mit der Verwendung medizinisch akzeptierter Kontrazeption für die Studienperiode und anschließende 30 Tage einverstanden erklären.
- Patienten, die bereit und in der Lage waren, ihre ausdrückliche schriftliche Einwilligung und Bestätigung zur Studie zu geben.</td></tr>
<tr><td>Einschlusskriterien Studie 011 (Migalastat vs. Placebo)</td><td>Einschlusskriterien Studie 012 (Migalastat vs. ERT)</td></tr>
<tr><td>- Behandlungsnaiv bezüglich ERT oder keine ERT-Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Screening.
- Urin GL-3 ≥ 4 *ULN bei Screening.</td><td>- ERT-Behandlung wurde mindestens 12 Monate vor Visite 2 initiiert.
- Dosierung der ERT war über die letzten 3 Monate vor Visite 2 stabil und betrug mindestens 80 % der aktuell empfohlenen Dosierung.
- GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ein Patient wurde hingegen als ungeeignet für die Studie eingestuft, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</td></tr>
<tr><td>Ausschlusskriterien Studie 011 (Migalastat vs. Placebo)</td><td>Ausschlusskriterien Studie 012 (Migalastat vs. ERT)</td></tr>
<tr><td>- Patient hatte eine Nierentransplantation oder eine solche war geplant oder der Patient war dialysepflichtig.
- eGFR < 30 ml/min/1,73m^2 (CKD Phase 4 oder 5) basierend auf der MDRD Gleichung ($eGFR_{MDRD}$) zum Screening
- Schwanger oder stillend
- Allergie oder Überempfindlichkeit auf die Studienmedikation (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol).
- Patient wurde bis zu 30 Tage vor Screening mit einer anderen Studienmedikation behandelt.
- Patient wurde zu Studienbeginn oder zu einem anderen Zeitpunkt vorher schon mit Migalastat behandelt.
- Jede zwischenzeitlich auftretende Erkrankung oder Begleitmedikation, die eine absolute Kontraindikation zur Nierenbiopsie darstellt oder die</td><td>- Patient hatte eine Nierentransplantation oder eine andere Organtransplantation
- Patient war dialysepflichtig aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD)
- Patient hatte eine dokumentierte TIA, einen Schlaganfall, eine unstabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1.
- Patient hatte klinisch bedeutsame instabile Herzerkrankung nach Einschätzung des behandelnden Arztes.
- Schwanger oder stillend
- Allergie oder Überempfindlichkeit auf Migalastat (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol).
- Patient hatte eine absolute Kontraindikation für Iohexol und/oder war</td></tr>
</table>

eine akkurate Interpretation der Studiendaten ausschließt. - Andere Faktoren, die nach Ansicht der behandelnden Ärzte eine Studienteilnahme ausschließen.	unfähig, an dem $mGFR_{iohexol}$-Test teilzunehmen. - Benötigt Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat) - Patient wurde bis zu 30 Tage vor Screening mit einer anderen Studienmedikation behandelt. - Andere Faktoren oder hinzukommende Erkrankungen, die es dem Patienten verwehren, nach Protokoll behandelt werden zu können oder nach Ansicht des behandelnden Arztes ein zu großes Risikopotenzial bei Studienteilnahme darstellen. - Patient war nach Ansicht des behandelnden Arztes aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet
GFR = glomeruläre Filtrationsrate, ULN = upper limit of normal, TIA = transitorische ischämische Attacke, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease, ACE = Angiotensin Converting Enzyme, CKD = chronic kidney disease, ARB = Angiotensin Rezeptor-Blocker	

Patientenrelevante Endpunkte

Die ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte lassen eine Bewertung der medizinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten unter Migalastat entweder direkt oder indirekt als Surrogatparameter zu.

Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu quantifizieren, wurden folgende Endpunkte aus den klinischen Phase-III-Studien betrachtet:

Tabelle 4-7: Liste der Endpunkte

Kategorie	**Endpunkt**	**Erhoben in Studie**	**Surrogatparameter (ja/nein)**	**Ergebnisse unter**
Mortalität	Todesfälle	011 012	nein	4.3.1.3.1.1
Morbidität	GL-3-Inklusionen	011	ja	4.3.1.3.1.2
	Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$	011 012	ja	4.3.1.3.1.3
	Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$	011 012	ja	4.3.1.3.1.4
	Kardialer kombinierter Endpunkt	012	ja	4.3.1.3.1.5
	Renaler kombinierter Endpunkt	012	ja	4.3.1.3.1.5
	Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt	012	ja	4.3.1.3.1.6
	ECHO-Untersuchungen LVMi	011 012	ja	4.3.1.3.1.7
	Krankheitsmarker Plasma Lyso-Gb-3	011 012	ja	4.3.1.3.1.8
	α-GAL A-Aktivität	011 012	ja	4.3.1.3.1.9
	Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-Short Form (BPI-SF), Schweregrad-Komponente	011 012	nein	4.3.1.3.1.10
	Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRS	011	nein	4.3.1.3.1.11
Lebensqualität	Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2	011 012	nein	4.3.1.3.1.12
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)	011 012	nein	4.3.1.3.1.13
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	011 012	nein	4.3.1.3.1.13

Kategorie	Endpunkt	Erhoben in Studie	Surrogatparameter (ja/nein)	Ergebnisse unter
	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	011 012	nein	4.3.1.3.1.15

IC-GL-3 = Globotriaosylceramid in interstitiellen Kapillaren, LVMi = linksventrikulärer Masseindex, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, mGFR = measured/gemessene GFR, eGFR = estimated/abgeschätzte GFR, SF-36v2 = Short Form-36, BPI = Brief Pain Inventory, GSRS = Gastrointestinal Symptom Rating Scale, BPI-SF = BPI-Short Form

GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren

Die Fabry-Erkrankung ist auf eine fehlende oder eingeschränkte Funktion des lysosomalen Enzyms α-Galaktosidase A zurückzuführen. Die Fehlfunktion des Enzyms führt zu einer Akkumulation von Glykosphingolipiden mit terminalem α-Galaktosyl-Rest in vielen Zelltypen, z. B. glatten Muskel- und Endothelzellen. Das Glykosphingolipid, welches typischerweise abgelagert wird, ist Globotriaosylceramid, abgekürzt auch GL-3. Die Komplikationen der Erkrankung und die herabgesetzte Lebenserwartung der Fabry-Patienten sind vorwiegend durch diese Akkumulationen bedingt. Als klinische Symptome werden neuropathische Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie sowie zerebrovaskuläre Ereignisse wahrgenommen. [3] Daher ist die Untersuchung der GL-3-Inklusionen bzw. deren Veränderung als Maß für die Morbidität anzusehen.

In einer Phase-III-Studie von Thurberg et al. (2002) mit 56 Fabry-Patienten unter dem Wirkstoff Agalsidase Beta, einem Präparat der ERT, konnte gezeigt werden, dass vor der Behandlung viele Zelltypen der Niere GL-3-Inklusionen aufwiesen. Diese Zelltypen schließen auch Endothelzellen, die die Kapillaren des Niereninterstitiums auskleiden ein. Nach 11 Monaten Therapie mit der ERT war eine komplette Rückbildung dieser Akkumulationen zu verzeichnen. Dies, so wird geschlussfolgert, erhält die normale Nierenfunktion und beugt bei Fabry-Patienten der Niereninsuffizienz vor. [4]

Primäres Ziel einer ursächlichen Therapie des Morbus Fabry ist die Wiederherstellung der Enzymaktivität der α-Galaktosidase A, um zu verhindern, dass durch die Fehlfunktion überhaupt GL-3-Akkumulationen und -Inklusionen auftreten. In der Placebo-kontrollierten Migalastat-Studie 011 wurde die Bestimmung der GL-3-Ablagerungen, speziell der Inklusionen in interstitiellen Kapillaren des Nierengewebes als primärer Wirksamkeitsendpunkt gewählt. Dieser Endpunkt ist insofern patientenrelevant, als dass er genau die morphologische Besonderheit der Fabry-Erkrankung widerspiegelt, aufgrund derer die Patienten Symptome entwickeln und wahrnehmen.

Glomeruläre Filtrationsrate - GFR

In Bezug auf die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei der Fabry-Erkrankung ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein klinisch bedeutsamer Endpunkt. Die bei der Fabry-Erkrankung beeinträchtigte Nierenfunktion führt zu einer rascheren Abnahme der GFR als

altersbeding zu erwarten. Unter einer wirksamen Therapie ist daher eine verlangsamte Verschlechterung oder eine Stabilisation des aktuellen Zustandes zu erwarten. Die GFR wird als Maß zur Klassifizierung renaler Funktionsstörungen und zur Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz verwendet [19]. Die Abnahme der GFR ist direkt assoziiert mit dem Nachlassen der Nierenfunktion [19]. Die GFR-Werte entscheiden somit aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über den weiteren Therapieverlauf bis hin zur Dialyse. Daher ist hier nicht nur die klinische Relevanz offensichtlich, sondern auch die Patientenrelevanz der GFR als Maß für Beschwerden und Komplikationen.

Die Messung der Nierenfunktion über die GFR ist für Patienten auch insofern relevant, als dass sie mit der Lebensqualität (HRQoL, *Health Related Quality of Life*) korreliert. In einer 2014 veröffentlichten Studie mit 96 Fabry-Patienten konnten Wagner *et al.* [20] zeigen, dass eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit niedrigeren Punktzahlen im SF-36v2-Fragebogen mit der HRQoL einherging. In dieser Untersuchung wurden die Teilnehmer nach ihrer glomerulären Filtrationsrate in 3 Gruppen eingeteilt:

a) Patienten mit eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73m^2,
b) Patienten mit eGFR < 60 ml/min/1,73m^2 und
c) RRT-Patienten (*Renal Replacement Therapy*, dialyse-pflichtig oder transplantiert).

Daten von 86 Patienten konnten in die Analyse einbezogen werden und zeigten, dass chronische Nierenerkrankungen generell mit einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert sind. In einem linearen Regressionsmodell wurden die Risikofaktoren eGFR < 60 vs. $\geq$ 60 ml/min/1,73m^2 und RRT vs. GFR $\geq$ 60 ml/min/1,73m^2 bzgl. ihres Effekts auf die HRQL getestet. Sowohl im univariaten als auch im multivariaten Setting konnte gezeigt werden, dass eine Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73m^2 mit einer signifikanten Abnahme der Dimension ‚Physische Funktion' einherging. Deutlicher wurde dieser Effekt noch bei der Betrachtung der RRT-Patienten. Alle weiteren Dimensionen des Fragebogens zeigten für die multivariate Analyse der schwer beeinträchtigten RRT-Patienten einen signifikanten Effekt auf die HRQoL (Abbildung 4-3). [20]

Abbildung 4-3: Risikofaktoren für HRQoL am linearen Regressionsmodell

	Physical functioning	
	Univariate	Multivariate
Age (year)	−0.1 (−0.5; 0.4)	–
Gender (male)	**−14.8 (−25.6; −4.0)**	−1.7 (−12.1; 8.6)
Diagnosis (month)[a]	−2.4 (−6.8; 1.9)	–
Kidney function[b]		
<60 vs. >60 ml/min/ 1.73 m^2	**−25.6 (−39.8; −11.4)**	**−16.3 (−29.9; −2.7)**
RRT vs. >60 ml/min/ 1.73 m^2	**−31.9 (−46.7; −17.0)**	**−22.7 (−39.6; −5.9)**
Vascular event		
Minor[c]	−4.4 (−17.7; 8.9)	4.3 (−7.2; 15.8)
Major[d]	10.2 (−18.0; 38.3)	18.4 (−3.7; 40.6)
Pain	**−23.3 (−23.3; −13.3)**	**−14.4 (−24.4; −4.4)**
Pain-therapy	**−20.1 (−32.1; −8.1)**	−10.4 (−22.0; 1.1)

Daten sind beta-Koeffizienten mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI). Bei signifikanten p-Werten (< 0,05) sind die Daten fett gedruckt.

[a] Diagnose des Morbus Fabry, logarithmische Form

[b] Patienten mit Nierentransplantation (n = 2) und dialysepflichtige Patienten (n = 7)

[c] Anamnese mit TIA (transitorische ischämische Attacke), Angina Pectoris, signifikante kardiale Behandlung ohne Stent-Implantationen, Arrhythmie

[d] Anamnese mit Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stent-Implantationen Bypass-Operation, ICD-Implantation (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)

Analyse für n = 86 Patienten

Quelle: [20]

In der zuvor genannten Studie von Wagner *et al*. [20] wurde die GFR mit Hilfe der MDRD (*Modifikation of Diet in Renal Disease*)-Formel abgeschätzt. Diese wurde bislang auch im klinischen Alltag herangezogen [21]. Jedoch besteht gerade bei Filtrationsraten im Bereich um 60 ml/min, dem klinisch relevanten Grenzbereich zwischen gesunder und eingeschränkter Funktion, das Risiko einer Unterschätzung der tatsächlichen GFR (falsch positive Befunde). Eine Arbeitsgruppe des NIDDKD (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*) hat daher einen neuen Kalkulationsalgorithmus, die ‚CKD-EPI' (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) entwickelt und 2009 publiziert [22]. Die CKD-EPI-Gleichung wird zunehmend eingesetzt und löst in der KDIGO-Leitlinie von 2012 die MDRD-Gleichung in der Empfehlung ab, da mit diesem Algorithmus weniger Patienten als falsch

positiv den frühen CKD (*Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung*)-Stadien zugeordnet werden [19].

Im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Migalastat werden die Änderungen der GFR dargestellt, die über verschiedene Methoden ermittelt wurden. In den Studien wurde einerseits eine direkte Messung der GFR mit Hilfe von Iohexol durchgeführt. Dabei wurde die Plasma-Clearance von Iohexol erfasst. Iohexol ist ein jodhaltiges Kontrastmittel, das ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, wodurch die renale Clearance eines Patienten bestimmt werden kann. Andererseits wurde die GFR mittels CKD-EPI-Gleichung ausgewertet. Die in den Studienberichten ebenfalls vorhandene Auswertung mittels der veralteten MDRD-Gleichung wird nicht als Endpunkt in das Dossier aufgenommen, da hieraus keine zusätzlichen Informationen im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu gewinnen sind.

Kombinierte Endpunkte

Typisch für die Manifestation der Fabry-Erkrankung ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Speziell verantwortlich für die Morbidität und Mortalität sind Schäden an Niere, Herz und Gehirn. [3] Daher wurden zu diesen Aspekten kombinierte Endpunkte definiert, die einzeln (Abschnitte 4.3.1.3.1.5–4.3.1.3.1.7) und auch als zusammengefasster Endpunkt (unter 4.3.1.3.3) ausgewertet wurden. Kardiale, renale und zerebrovaskuläre Ereignisse sind *per se* patientenrelevante Endpunkte, daher gilt dies ebenfalls für die im Dossier berichteten kombinierten Endpunkte.

ECHO-Untersuchung - Messung des LVMi (Linksventrikulärer Masseindex)

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein typisches Kennzeichen der Fabry-assoziierten Kardiomyopathie und geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [17]. Aus Daten des Fabry-Registers geht hervor, dass kardiale Komplikationen der Erkrankung die Haupttodesursache darstellen [23; 24]. Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMi im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an [6; 7]. Eine Reduktion des LVMi hingegen korreliert mit einer Verbesserung der gesundheitlichen Folgen, sowohl bei Fabry-Patienten als auch bei anderen Erkrankungen. Dies spricht für die klinische Bedeutsamkeit einer LVMi-Reduktion. [7; 23]

Aufgrund der beschriebenen Zusammenhänge wird der durch ECHO-Untersuchungen bestimmte LVMi als zumindest indirekter patientenrelevanter Endpunkt für Morbidität angesehen und berichtet.

Plasma Lyso-Gb-3

Im Jahr 2008 wurde ein deacyliertes GL-3-Analogon beschrieben, das Globotriaosylsphingosin oder auch Lyso-Gb-3. Dieses Molekül fand sich deutlich erhöht im Plasma von Männern, die an der klassischen Ausprägungsform des Morbus Fabry erkrankt waren, verglichen mit gesunden Individuen [25].

Für die derzeit verfügbare Therapieoption für Fabry-Patienten, die ERT, wurde der Effekt auf Plasma-Lyso-Gb-3 in einer Studie mit 43 Fabry-Patienten an der Universitätsklinik Würzburg untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass die Menge an Plasma-Lyso-Gb-3 sowohl unter Algalsidase alpha als auch beta, den beiden Wirkstoffen der ERT, innerhalb von 3 Monaten deutlich sank. Daher ist, unabhängig vom verwendeten rekombinanten Enzym, die ERT geeignet, eine charakteristische pathologische Veränderung bei Fabry-Patienten zu korrigieren. [26]

Rombach et al. publizierten im Jahr 2010 [8] eine Studie an 92 Fabry-Patienten mit klassischer Ausprägung und untersuchten Plasma-Lyso-Gb-3 hinsichtlich des diagnostischen Wertes und der klinischen Bedeutung. Dabei konnte eine lineare Korrelation zwischen Plasma Lyso-Gb-3 und dem MSSI (Mainz Severity Score Index)-Score, einem Instrument zur Quantifizierung des Fabry-Phänotyps, gezeigt werden. Der MSSI wurde für die Verwendung in der Indikation Morbus Fabry 2004 beschrieben und besteht aus vier Abschnitten, die die generellen Symptome sowie die neurologischen, kardiovaskulären und renalen Symptome abdecken [27]. Jeder Abschnitt beinhaltet eine Gruppe von Anzeichen und Symptomen, die mit der Fabry-Erkrankung assoziiert sind. Diese werden bei der Auswertung nach ihrer Beteiligung an der Morbidität der Erkrankung gewichtet. In einer Analyse, die Männer und Frauen umfasste, wurde pro 10 nM Anstieg des Lyso-Gb-3 eine Veränderung von 1,4 ± 0,5 MSSI-Einheiten gemessen (p = 0,007). Zusätzlich stieg die linksventrikuläre Herzmasse pro 10 nM Lyso-Gb-3 um 24,3 ± 5,3 g an (p < 0,0001), was auf eine krankhafte Veränderung des Herzmuskels hindeutet. Es waren zusätzlich mehr Läsionen der weißen Hirnmasse pro 10 nM Anstieg des Lyso-Gb3 beobachtet worden (OR 1,2; 95 %-KI 1,0–1,3; p = 0,004). [8] Diese unspezifischen Läsionen treten bei ca. 50 % der Fabry-Patienten zwischen 33 und 47 Jahren auf und weisen auf einen geringeren zerebralen Glukosemetabolismus in diesen ZNS-Regionen hin [28].

Die Schwere der Fabry Erkrankung konnte bei Männern klar in Zusammenhang mit einem erhöhtem Level an Lyso-Gb-3 gebracht werden (Tabelle 4-8).

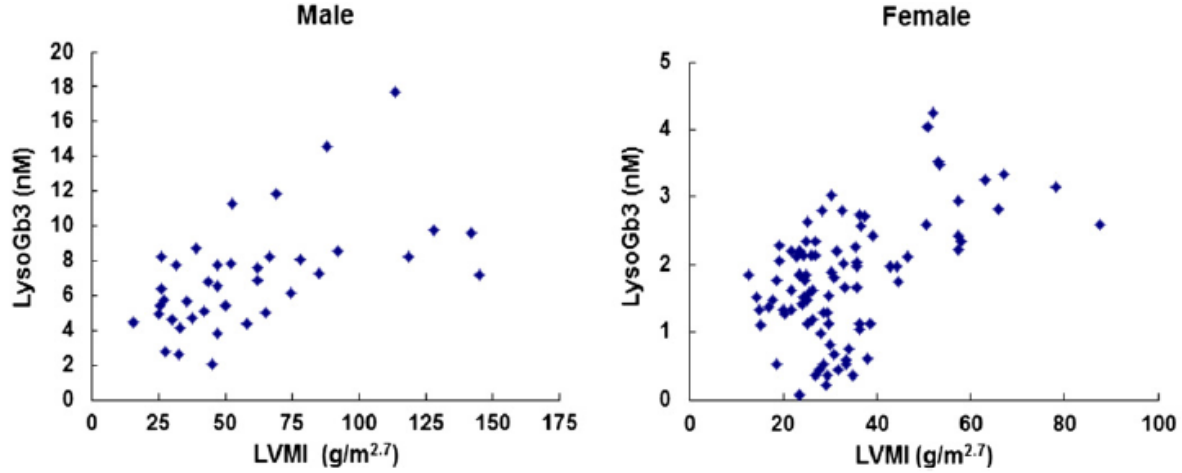
Tabelle 4-8: Lyso-Gb-3 - Exposition und Schwere der Erkrankung

Lyso-Gb-3 Exposition	**< 1000 U**	**1000–5000 U**	**5000–10 000 U**	**> 10 000U**
Frauen (n = 55)	total n = 38 asymp.–leicht n = 36 moderat n = 2 schwer n = 0	total n = 17 leicht n = 6 moderat n = 11 schwer n = 0	total n = 0	total n = 0
Männer (n = 37)	total n = 1 asymp.–leicht n = 1 moderat n = 0 schwer n = 0	total n = 12 leicht n = 8 moderat n = 4 schwer n = 0	total n = 12 leicht n = 6 moderat n = 5 schwer n = 1	total n = 12 leicht n = 1 moderat n = 5 schwer n = 6
U = unit, (Enzymeinheit), Lyso-Gb-3 Exposition = Plasma-Lyso-Gb-3 Konzentration * Alter in Units [nM * Jahr] Asymptomatisch–Leicht = MSSI 0–19, moderat = MSSI 20–39, schwer = MSSI > 40 Quelle: [8]				

Daher schlussfolgern die Autoren, dass die Konzentration von Plasma-Lyso-Gb-3 ganz wesentlich mit der klinischen Manifestation der Fabry-Erkrankung in Zusammenhang steht. [8]

In einer taiwanesischen Studie [29] mit 95 Fabry-Patienten, die 2013 veröffentlicht wurde, konnte bestätigt werden, dass Plasma-Lyso-Gb-3 auch ein wichitger Biomarker zur Identifikation von Fabry-Patienten mit der atypischen kardialen Ausprägungsform (z. B. IVS4+919G>A Mutation) ist. Zusätzlich wurde in dieser Untersuchung eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg des Plasma-Lyso-Gb-3-Levels und dem Anstieg des LVMi (linksventrikulärer Masseindex) gefunden ($p < 0,01$).

Abbildung 4-4: Positive Korrelation zwischen Plasma Lyso-Gb-3 und LVMi



LVMi = linksventrikulärer Masseindex ($g/m^{2,7}$) bei Männern und Frauen mit IVS4+919G>A Mutation. Es wurde eine multiple Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht durchgeführt, um die Assoziation von Plasma Lyso-Gb-3 und LVMi zu bestimmen.

Quelle: [29]

Alle männlichen Patienten mit einem Level von > 9 nM und alle weiblichen Patienten mit > 3nM Lyso-Gb-3 im Plasma entwickelten eine hypertrophe Kardiomyopathie. [29]

Obwohl die klinische Bedeutung des Plasma-Lyso-Gb-3 noch immer Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung ist, legen diese aktuellen Untersuchungsergebnisse nahe, dass die Konzentration von Plasma Lyso-Gb-3 durchaus als patientenrelevant bezüglich der damit assoziierten Komplikationen in der Indikation Morbus Fabry angesehen werden kann.

α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen

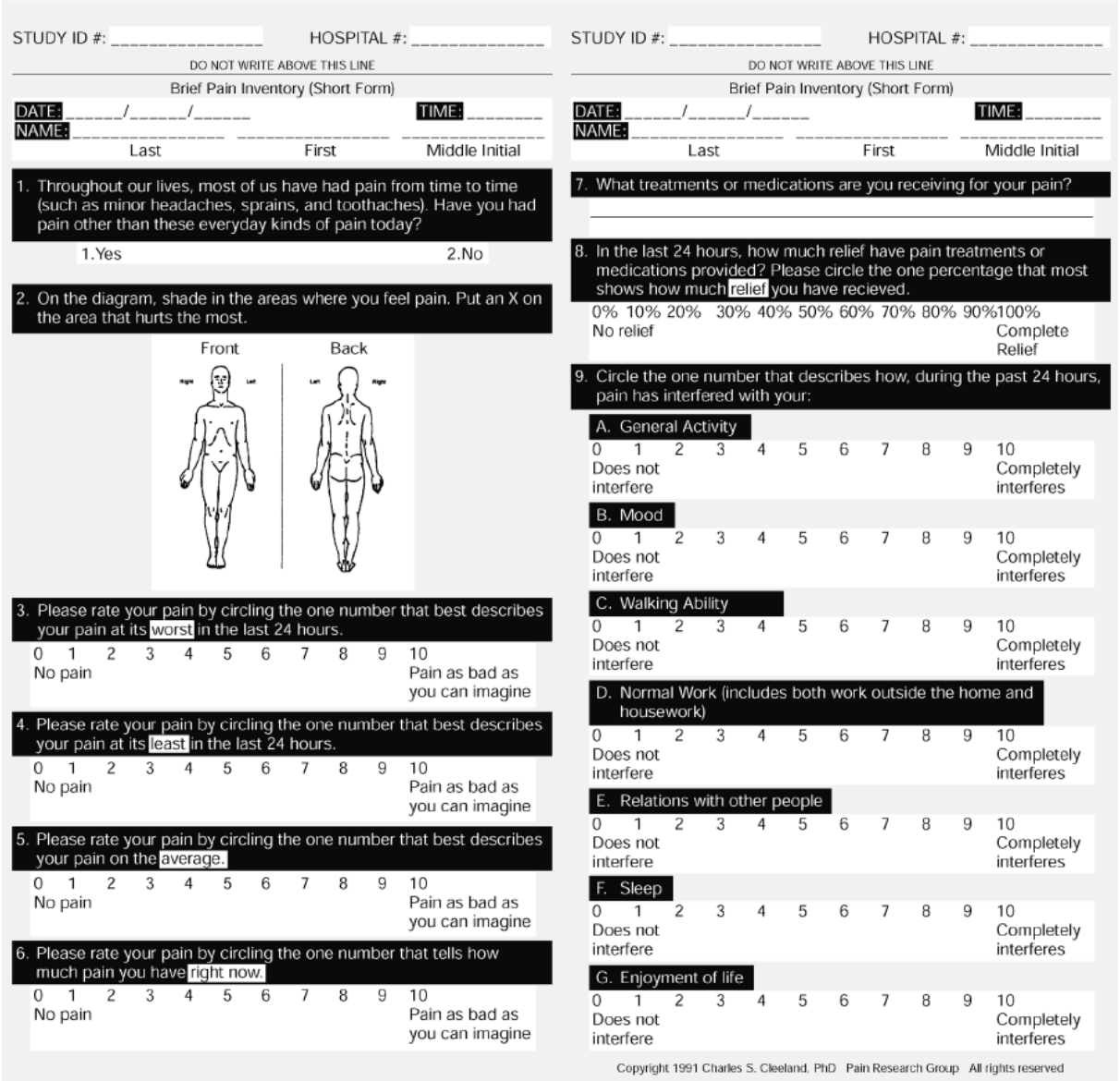
Der Wirkmechanismus von Migalastat beruht auf der Bindung und Stabilisierung spezifisch mutierter Formen des Enzyms α-GAL A. Migalastat unterstützt als Chaperon die Funktion des Enzyms und verhindert die Ablagerung von GL-3, dem Substrat der α-GAL A. Anhand der Aktivitätsbestimmung in peripheren weißen Blutzellen der Studienteilnehmer wurden die Restaktivität des Enzyms zu Studienbeginn sowie die Wirksamkeit von Migalastat

dokumentiert. Da die Fehlfunktion des Enzyms die eigentliche Ursache der Erkrankung ist, kann der Endpunkt als indirektes Maß für die Morbidität gelten.

Brief Pain Inventory - BPI

Dieser speziell für die Erhebung von Schmerzerleben und Schmerzbewertung ausgelegte Fragebogen wurde ursprünglich für Krebspatienten entwickelt und deckt sowohl die sensorische Dimension (Schmerzintensität) als auch die reaktive Dimension (Beeinträchtigung des Lebens) ab [30]. Der in den Migalastat-Studien eingesetzte Fragebogen BPI-SF (BPI-short form), Schweregrad-Komponente, umfasst vier Fragen zur Schmerzintensität, zwei Fragen zum Gebrauch von Analgetika und sieben Fragen zur Einschränkung des Alltags durch Schmerzen und Schmerzinterferenz. Zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet der BPI-SF eine 11-stufige numerische Skala mit Werten von Null (0) bis Zehn (10). Eine Null bedeutet „Keine Schmerzen“ und eine Zehn „Stärkste vorstellbare Schmerzen“. Der Fragebogen (Abbildung 4-5) wurde von den Studienteilnehmern selbst ausgefüllt.

Abbildung 4-5: Short Form des BPI



STUDY ID #: _____ HOSPITAL #: _____

DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE

Brief Pain Inventory (Short Form)

DATE: _____/_____/_____ TIME: _____

NAME: _____ _____ _____

Last First Middle Initial

1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?

1.Yes 2.No

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.

Front Back

3. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No pain — Pain as bad as you can imagine

4. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its least in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No pain — Pain as bad as you can imagine

5. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the average.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No pain — Pain as bad as you can imagine

6. Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have right now.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No pain — Pain as bad as you can imagine

STUDY ID #: _____ HOSPITAL #: _____

DO NOT WRITE ABOVE THIS LINE

Brief Pain Inventory (Short Form)

DATE: _____/_____/_____ TIME: _____

NAME: _____ _____ _____

Last First Middle Initial

7. What treatments or medications are you receiving for your pain?

8. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please circle the one percentage that most shows how much relief you have recieved.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
No relief — Complete Relief

9. Circle the one number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your:

A. General Activity
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere — Completely interferes

B. Mood
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere — Completely interferes

C. Walking Ability
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere — Completely interferes

D. Normal Work (includes both work outside the home and housework)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere — Completely interferes

E. Relations with other people
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere — Completely interferes

F. Sleep
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere — Completely interferes

G. Enjoyment of life
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not interfere — Completely interferes

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD Pain Research Group All rights reserved

Quelle: [31]

In vielen Indikationen, die mit chronischen Schmerzen einhergehen, sind erkrankungsspezifische Messungen noch nicht verfügbar oder validiert. Daher gibt die IMMPACT (*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*) Empfehlungen zur Verwendung geeigneter Methoden für klinische Studien. Nach diesen Empfehlungen stellt der BPI ein verlässliches und valides Messinstrument chronischer Schmerzen dar. [32] Der Einsatz dieses Fragebogens zur Bewertung von Schmerzintensität und Lebensqualität wird zusätzlich in der deutschen Leitlinie zu Morbus Fabry empfohlen [33].

Gastrointestinal Symptoms Rating Scale - GSRS

Patienten mit Morbus Fabry leiden häufig unter gastrointestinalen Symptomen wie z. B. Diarrhöe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung [34; 35]. Verbesserungen der Symptome in diesem Gebiet stellen einen bedeutsamen, klinisch relevanten Endpunkt dar. Daher wurden diese mit Hilfe des GSRS-Fragebogens erhoben. GSRS ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das entwickelt und validiert wurde, um die typischen Symptome gastrointestinaler Störungen zu erfassen [36]. Anhand von 15 Fragen werden Empfindungen zu den folgenden Symptomen abgefragt:

abdominale Schmerzen (schmerzhafte Hungergefühle, Übelkeit)

- Reflux (Sodbrennen und saures Aufstoßen)
- Diarrhö (loser Stuhl und dringendes Bedürfnis zur Defäkation)
- Verdauungsstörungen (Borborygmus, abdominale Distension, Aufstoßen, Flatulenzen)
- Konstipation (Verstopfung, harter Stuhl, Gefühl der unvollständigen Entleerung)

Die Antworten werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala angekreuzt.

Die Interrater-Reliabilität des GSRS von 0,86 bis 1,00 wurde in einer 1988 veröffentlichten Studie an 204 Patienten mit Reizdarmsyndrom und Magengeschwüren ermittelt [37].

In weiteren Studien wurde die Verlässlichkeit und Validität auch für andere gastrointestinale Anwendungsgebiete bestätigt [38-40].

SF-36v2

Der Fragebogen SF-36v2 zur Messung der Lebensqualität enthält die acht Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Daraus werden zwei Summenskalen (körperliche Summenskala (PCS), mentale Summenskala (MCS)) gebildet [41; 42]. Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Der veröffentlichten Literatur ist zu entnehmen, dass Patienten mit Morbus Fabry hier entsprechende Einschränkungen zeigen. Eine signifikant verminderte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung wurde für alle Dimensionen des Fragebogens beschrieben [43; 44]. Der Fragebogen SF-36v2 (Short-Form-36) wird zur Einschätzung der Lebensqualität auch von der deutschen Fabry-Leitlinie zur Verlaufskontrolle empfohlen [33]. Da die Lebensqualität generell patientenrelevant ist und der SF-36v2 als valides Messinstrument gilt, wird dieser Endpunkt der Migalastat-Studien im vorliegenden Dossier als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt.

Sicherheit

Im Rahmen der Sicherheitsauswertung der vorliegenden Studien zu Migalastat wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE) sowie die UE mit schwerer Ausprägung und schwerwiegende UE erfasst, zudem solche, die zu einem Therapieabbruch führten. Es wurden keine Todesfälle während der Studienperiode registriert. Es werden für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die relevanten Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die für das Dossier berücksichtigten Studien 011 und 012 eignen sich nicht für eine Meta-Analyse, da unterschiedliche Komparatoren eingesetzt wurden (Placebo und ERT). Weiterhin unterscheiden sich die Einschlusskriterien hinsichtlich der Vorbehandlung der eingeschlossenen Fabry-Patienten. In 011 waren die Teilnehmer behandlungsnaiv bzgl. ERT bzw. hatten in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn keine ERT erhalten. Für die Studie 012 hingegen war eine Einschlussbedingung, dass die Patienten seit mindestens 12 Monaten ERT erhielten.

Für einige Endpunkte wurden für die Studien 011 und 012 gepoolte Analysen der Patienten mit *anemable* Mutationen, die mindestens 18 Monate mit der Studienmedikation behandelt wurden durchgeführt. Basis der gepoolten Analysen stellen die 18-Monats Daten dar, weil das Ziel ein Vergleich von Migalastat gegen ERT war und die ERT-Behandlungsdauer in Studie 012 18 Monate betrug. Es wurden folgende Populationen für die gepoolten Analysen herangezogen:

a) Patienten, die in 011 in die Migalastat-Gruppe randomisiert wurden und Phase 1, Phase 2 und die ersten 6 Monate der OLE-Phase beendet hatten.

b) Patienten, die in 011 in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden und Phase 2 sowie die 12 monatige OLE-Phase beendet hatten.

c) Patienten der Studie 012, die die 18 Monate Behandlung abgeschlossen hatten.

Quelle: [45]

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden in diesem Dossier keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund der Tatsache, dass Morbus Fabry zu den seltenen Erkrankungen gehört, haben die hier vorgelegten Studien nur eine begrenzte Teilnehmerzahl. Insgesamt werden in den RCT Daten von 102 Patienten (50 aus Phase 1 der Studie 011 und 52 aus Studie 012) mit *amenable* Mutationen dargestellt. Jede Unterteilung in Subgruppen ist mit einer Verringerung der

Patientenzahl und folglich auch mit einer größeren Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse verbunden. Es wurden dennoch für einzelne Endpunkte Subgruppen gebildet, um gezielte Fragestellungen zu untersuchen:

Für den Endpunkt LVMi wurden ergänzend zu den *amenable* Populationen der Studien 011 und 012 auch diejenigen Patienten ausgewertet, die schon zu Studienbeginn eine LVH (linksventrikuläre Hypertrophie) aufwiesen. Diese LVH war für Frauen definiert als LVMi > 95 g/m^2 und für Männer als LVMi > 115 g/m^2.

Für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36v2 wurden für die Studie 011 zusätzlich zu den *amenable* Patienten auch Patienten ausgewertet, die schon zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen. Für diese Analyse wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren Werte zur Baseline ‚normal' (unter 45 Punkte [46]) waren. Ziel dieser Analyse war die Beantwortung der Fragestellung, ob sich schon vorhandene Einschränkungen in der Lebensqualität von Fabry-Patienten durch die Einnahme von Migalastat verbessern können.

Ein ähnliches Vorgehen wurde bei der Auswertung des GSRS-Fragebogens in Studie 011 angewandt. Hierbei wurden Patienten, die zu Studienbeginn keine gastrointestinalen Symptome aufwiesen, aus der Analyse ausgeschlossen. So kann der Einfluss von Migalastat hinsichtlich einer Veränderung schon bestehender Symptome untersucht werden.

Neben den o. g. spezifischen Subgruppen, die unter den jeweiligen Endpunkten dargestellt sind, wurden die folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter (≤ Median bzw. > Median),
- Geschlecht (männlich bzw. weiblich) und
- BMI (≤ 25 kg/m^2 bzw. > 25 kg/m^2).

Eine Analyse der Subgruppe Rasse (weiß bzw. andere) liegt nur für die Studie 012 vor. Für alle Endpunkte der Studie 012 und den primären Endpunkt der Studie 011 wurde die Subgruppe Proteinurie (gering = ≤ 0,3 g/24 h bzw. hoch = >0,3 g/24 h) untersucht. Speziell für den primären Endpunkt der Studie 011 liegen weitere Analysen zu den Subgruppen Urin-GL--3 zu Baseline (≤ Median bzw. > Median) und ACE/ARB Einnahme (ja bzw. nein) vor. (s. auch Abschnitt 4.3.1.3.2)

Dieses Vorgehen entspricht den üblichen Anforderungen an Subgruppenanalysen. Wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der getesteten Effektmodifikatoren in den Studien 011 und 012 festgestellt, wurden die entsprechenden Subgruppenergebnisse nicht dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgenommen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie 011	Ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Migalastat Placebo
Studie 012	Ja	ja	abgeschlossen	18 Monate	Migalastat ERT

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand des Studienstatus ist der 15.03.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Es wurde keine Studie (RCT) identifiziert, die für die Nutzenbewertung ausgeschlossen wird.

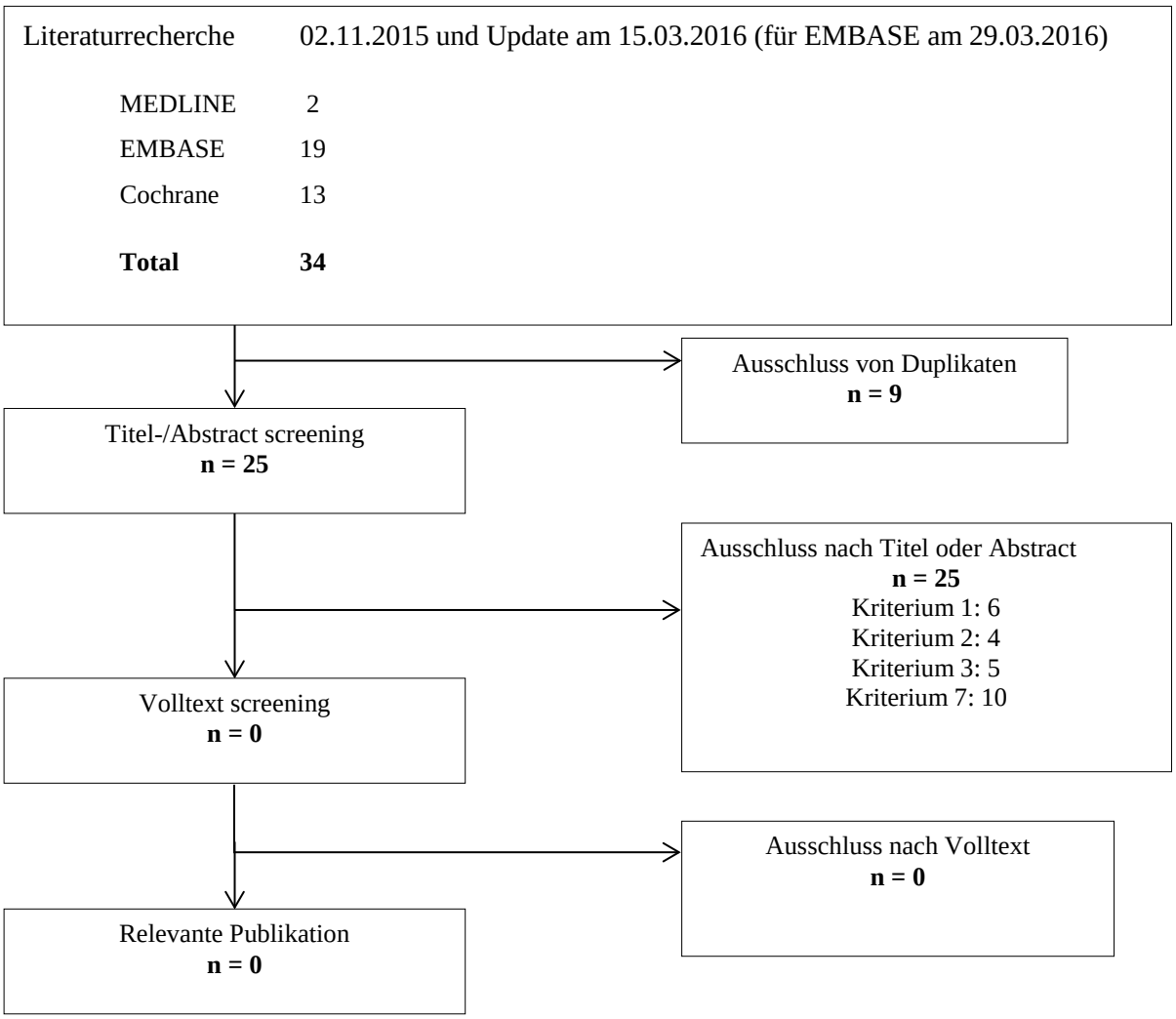
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studie 011	clinicaltrials.gov [47] EuCTR [48] ICTRP [49] PharmNetBund [50]	ja	nein	abgeschlossen
Studie 012	clinicaltrials.gov [51] EuCTR [52] ICTRP [53] PharmNetBund [54]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 02.11.2015 erstmalig durchgeführt und am 15.03.2016 aktualisiert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
Studie 011	ja	ja	nein	ja [55]	ja [47-50]	Eingereicht bei NEJM [56]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Studie 012	ja	ja	nein	ja [57]	ja [51-54]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 011	Klinische Phase-III-Studie bestehend aus 2 Phasen mit optionaler anschließender Open-Label Extensionsphase	Jugendliche bzw. Männer und Frauen im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry und einer bestätigten *GLA*-Mutation, für die das Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte. Die Patienten mussten entweder gänzlich behandlungsnaiv bezüglich ERT sein oder keine ERT-Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Screening erhalten haben.	Migalastat-Migalastat-Gruppe (n = 34) Placebo-Migalastat-Gruppe (n = 33) *Amenable*-Population Migalastat-Migalastat-Gruppe (n = 28) Placebo-Migalastat-Gruppe (n = 22)	Phase 1: doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 6 Monaten Phase 2: Open-Label-Behandlungsphase von 6 Monaten mit Migalastat Extensionsphase: optionale Open-Label-Behandlungsphase mit Migalastat für 12 Monate	39 Behandler an 36 Studienzentren in 16 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, UK, USA) Erster Patient randomisiert: 23.10.2009 Letzter Patient beendete die Studie: 29.01.2014	Phase 1: Primärer Endpunkt: - Durchschnittliche Anzahl der GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren (IC), bestimmt anhand von quantitativer Auswertung histologischer Schnitte von Nierenbiopsien der Zeitpunkte Baseline und 6 Monate Sekundäre Endpunkte: - Urin-GL-3 Level, gemessen via LC-MS/MS - $mGFR_{iohexol}$ (Zeitpunkte: Baseline, 6, 12 oder 24 Monate) - eGFR - 24-Stunden Urin Protein, Albumin und Kreatinin - GL-3-Inklusionen in IC als Veränderung in % Tertiäre Endpunkte: - ECHO - SF-36v2 - BPI short form

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						- GSRS - α-GAL A-Aktivität in weißen Blutkörperchen - GL-3-Inklusionen in IC in % und ICs ohne GL-3-Inklusionen - Pharmakokinetik - Sicherheit Explorative Endpunkte: - Plasma-Lyso-Gb-3 - Bestimmung aus Proben, die ursprünglich für $mGFR_{iohexol}$ gesammelt wurden - Explorative histologische Auswertungen von Nierenbiopsieschnitten (GL-3 in Podozyten, mesangialen und Endothelzellen) - IFTA - Glomeruläre Sklerose Phase 2: - Dauer des Ansprechens bzgl. GL-3-Inklusionen in IC, gemessen als mittlere Veränderung bei Patienten der Migalastat-Migalastat-Gruppe - Jährliche Rate der

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Veränderung der Nierenfunktion (eGFR) - Veränderung von explorativen histologischen Auswertungen der Nierenbiopsien (GL-3 in Podozyten, mesangialen und Endothelzellen) - Plasma-Lyso-Gb-3 Sicherheit
Studie 012	Klinische Phase 3 Studie, randomisiert, Open-Label und aktiv kontrolliert	Jugendliche bzw. Männer und Frauen im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry und einer bestätigten *GLA*-Mutation, für die das Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte. Alle Teilnehmer erhielten ERT seit mindestens 12 Monaten vor Studienbeginn. Dosierung der ERT war über die letzten 3 Monate stabil und betrug mindestens 80 % der aktuell	Migalastat-Gruppe (n = 36) ERT-Gruppe (n = 21) *Amenable* Population = mITT Migalastat-Gruppe (n = 34) ERT-Gruppe (n = 18)	Jeder Patient war ca. 21 Monate in der Studie. Diese Zeit umfasste mehrere Perioden: 1. Screening/Baseline (ca. 2 Monate) 2. Open-label Behandlungsphase (ca. 18 Monate) 3. Follow-up (1 Monat) Nach Ende der 18-monatigen Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnehmen. Diese Patienten mussten nicht an der Follow-up Untersuchung teilnehmen. Für Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, betrug die gesamte Studiendauer 33 Monate.	Geplant: 28 Behandler an 25 Studienzentren in 10 Ländern (Österreich, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, UK, USA) Die Zentren wurden auf 50 aufgestockt, um die Rekrutierung zu erleichtern. Erster Patient randomisiert: 08.09.2011 Letzter Patient beendete die 18-monatige Behandlungsphase der Studie: 27.05.2014	Primäre Endpunkte: Jährliche Veränderung der $mGFR_{iohexol}$, gemessen als Plasma Clearance von Iohexol zwischen Baseline und 18 Monaten - Jährliche Veränderung der eGFR, gemessen als CKD-EPI entsprechend $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline bis 18 Monate Sekundäre Endpunkte: - Veränderung der $mGFR_{iohexol}$ von Baseline - Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline - Jährliche Rate der

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		empfohlenen Dosierung.			Extensionsphase dauert an.	Veränderung der eGFR, gemessen als Modification of Diet in Renal Disease equation ($eGFR_{MDRD}$) von Baseline bis 18 Monate - Veränderung der $eGFR_{MDRD}$ von Baseline - Veränderung von 24-Stunden Urin Protein und 24-Stunden Urin Albumin/Kreatinin Verhältnis von Baseline Klinische kombinierte Endpunkte, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden Ereignissen: - Nieren-Ereignisse: a) Abnahme von $eGFR_{CKD-EPI}$ ≥ 15 ml/min/1,73m2, mit Abnahme von eGFR < 90 ml/min/1,73m2 relativ zu Baseline b) Anstieg von 24-Stunden Urin Protein ≥ 33 %, mit Anstieg von Protein ≥ 300 mg relativ zu Baseline - Kardiale Ereignisse:

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						a) Herzinfarkt b) Instabile Angina pectoris c) Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators, Herzinsuffizienz - Zerebrovaskuläre Ereignisse: a) Schlaganfall b) TIA - Tod - Veränderung des LVMi - Veränderung der Ejektionsfraktion von Baseline, gemessen mittels ECHO - Veränderung der α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen von Baseline - Veränderung des BPI von Baseline bei Patienten, die Schmerzen angaben - Veränderung der

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Lebensqualität von Baseline mittels SF-36v2 - Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 von Baseline Tertiäre Endpunkte: - Veränderung von Baseline bei folgenden ECHO-Parametern: LVMi, Stärke der Herzscheidewand in der Diastole, linksventrikuläre teilweise Verkürzung, linksventrikulär posteriore Stärke der Herzscheidewand, funktional Systolischer/diasto-lischer Grad - Sicherheit
GFR = glomeruläre Filtrationsrate, TIA = transitorische ischämische Attacke, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease, IFTA = interstitial fibrosis and tubular atrophy, LC-MS/MS = Liquid-Chromatographie-Massenspektometrie/Massenspektometrie, IC = Interstitial Capillaries, ECHO = Echokardiographie						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Migalastat**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie 011 Phase 1	1 Kapsel entsprechend 123 mg Migalastat oder Placebo oral jeden 2. Tag	1 Kapsel Placebo jeden 2. Tag	
Phase 2 und Open-Label Extensionsphase	1 Kapsel entsprechend 123 mg Migalastat oral jeden 2. Tag		
Studie 012	1 Kapsel entsprechend 123 mg Migalastat jeden 2. Tag An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ während der Studienperiode eingenommen. Diese Kapsel unterschied sich bzgl. des Aussehens von Migalastat.	ERT (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta). Agalsidase wurde vom jeweiligen behandelnden Arzt verschrieben und den Patienten zulassungskonform intravenös verabreicht.	Allen Patienten wurde während der Screeningperiode ERT (mindestens 80 % der zugelassenen Dosis) verabreicht. Patienten, die in die ERT-Gruppe randomisiert wurden, erhielten weiterhin mindestens 80 % der zugelassenen Dosis.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	**Statistik**	**Studie 011**			**Studie 012**		
Behandlungsgruppen		**Migalastat-Migalastat-Gruppe**	**Placebo-Migalastat-Gruppe**	**Total**	**Migalastat**	**ERT**	**Total**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	34	33	67	36	21	57
Alter (Jahre)	MW	40,0	44,5	42,2	50,5	46,3	48,9
	SD	13,29	10,18	11,99	13,76	14,91	14,21
	Median	37,0	46,0	45,0	54,0	48,0	53,0
	Min/Max	16/68	24/64	16/68	18/70	18/72	18/72
Geschlecht							
Männlich	n (%)	12 (35)	12 (36)	24 (36)	16 (44)	9 (43)	25 (44)
Weiblich	n (%)	22 (65)	21 (64)	43 (64)	20 (56)	12 (57)	32 (56)
Ethnizität (nur Zentren der USA für 011 und nur Zentren in Japan und USA für 012)							
Hispanisch oder Latino	n (%)	1 (10)	1 (10)	2 (10)	0	1 (11)	1 (5)
Nicht Hispanisch oder Latino	n (%)	9 (90)	9 (90)	18 (90)	7 (54)	6 (67)	13 (59)
Japanisch	n (%)	0	0	0	5 (38)	2 (22)	7 (32)

Parameter	**Statistik**	**Studie 011**			**Studie 012**		
Behandlungsgruppen		**Migalastat-Migalastat-Gruppe**	**Placebo-Migalastat-Gruppe**	**Total**	**Migalastat**	**ERT**	**Total**
Fehlend	n (%)	0	0	0	1 (8)	0	1 (5)
Rasse							
Amerikanisch-indianisch oder Alaska-nativ	n (%)	0	0	0	0	0	0
Asiatisch	n (%)	0	0	0	5 (14)	2 (10)	7 (12)
Schwarz oder afro-amerikanisch	n (%)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Nativ-hawaiianisch oder Pazifik-Insulaner	n (%)	0	0	0	0	0	0
Weiß	n (%)	32 (94)	33 (100)	65 (97)	29 (81)	19 (90)	48 (84)
Multiple	n (%)	0	0	0	1 (3)	0	1 (2)
Andere	n (%)	2 (6)	0	2 (3)	0	0	0
Jahre seit Diagnose des Morbus Fabry	MW	5,7	7,1	6,3	10,2	13,4	11,4
	SD	6,76	7,84	7,28	11,76	12,47	12,02
Proteinurie > 150 mg/24 h	n (%)	20 (59)	24 (73)	44 (66)	n. d.	n. d.	n. d.

Parameter	**Statistik**	**Studie 011**			**Studie 012**		
Behandlungsgruppen		**Migalastat-Migalastat-Gruppe**	**Placebo-Migalastat-Gruppe**	**Total**	**Migalastat**	**ERT**	**Total**
Proteinurie > 300 mg/24 h	n (%)	9 (26)	13 (39)	22 (33)	n. d.	n. d.	n. d.
Proteinurie > 1000 mg/24 h	n (%)	3 (9)	3 (9)	6 (9)	n. d.	n. d.	n. d.
24-Stunden Urin Protein							
< 100 mg/24h	n (%)	n. d.	n. d.	n. d.	15 (42)	9 (43)	24 (42)
≥ 100 mg/24h	n (%)	n. d.	n. d.	n. d.	21 (58)	12 (57)	33 (58)
Urin Albumin:Kreatinin Ratio (mg/mmol)	n	33	33	66	35	20	55
	MW	18,83	26,71	22,77	13,399	18,752	15,345
	SD	36,404	47,259	42,044	28,126	43,874	34,382
	Median	5,55	8,65	7,55	2,599	4,464	2,712
	Min/Max	0,3/162,4	0,3/204,0	0,3/204,0	0,339/155,940	0,452/196,959	0,339/196,959
$mGFR_{iohexol}$ (ml/min/1,73 m^2)	MW	83,41	86,03	84,70	82,37	83,58	82,81
	SD	30,313	24,512	27,427	18,105	23,938	20,245
	Median	88,8	87,40	87,80	81,30	85,10	81,40
	Min/Max	4,6/136,9	35,2/133,9	4,6/136,9	51,7/124,0	33,0/132,2	33,0/132,2

Parameter	**Statistik**	**Studie 011**			**Studie 012**		
Behandlungsgruppen		**Migalastat-Migalastat-Gruppe**	**Placebo-Migalastat-Gruppe**	**Total**	**Migalastat**	**ERT**	**Total**
$eGFR_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m^2)	n	34	33	67	36	21	57
	MW	95,4	93,8	94,4	89,583	95,783	91,867
	SD	28,51	20,64	24,77	22,1982	19,2021	21,1841
	Median	97,4	98,1	98,1	85,914	96,840	89,932
	Min/Max	41/164	45/127	41/164	51,33/145,12	44,83/129,52	44,83/145,12
Gebrauch von ACEI/ARB/RI zu Baseline	n (%)	6 (18)	13 (39)	19 (28)	16 (44)	11 (52)	27 (47)
Anzahl der Patienten, die zuvor ERT erhalten hatten	n (%)	5 (15)	12 (36)	17 (25)	n. d.	n. d.	n. d.
ERT zu Baseline							
Agalsidase alfa	n (%)	n. d.	n. d.	n. d.	24 (67)	13 (62)	37 (65)
Agalsidase beta	n (%)	n. d.	n. d.	n. d.	11 (31)	8 (38)	19 (33)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung (Standard Deviation), ACEI = Angiotensin Converting Enzym-Inhibitor, ARB = Angiotensin Rezeptor-Blocker, ERT = Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy), GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, RI = Renin-Inhibitor, SAP = Statistischer Analyseplan

24-Stunden Urin Proben-Sammlung erfasste Start- und Endzeitpunkt. Wenn Sammlungszeitraum größer oder kleiner als 24 Stunden war, wurden die Urin Parameter mittels SAP auf 24-Stunden standardisiert.

Urin Albumin:Kreatinin Ratio wurde kalkuliert als mg Albumin pro 24-Stunden Urin-Sammlung/mmol Kreatinin pro 24-Stunden Urin-Sammlung.

Parameter	**Statistik**	**Studie 011**			**Studie 012**		
Behandlungsgruppen		**Migalastat-Migalastat-Gruppe**	**Placebo-Migalastat-Gruppe**	**Total**	**Migalastat**	**ERT**	**Total**
Quelle: [55] Tabellen 11.2, 11.4 & Appendix 14, [57] Tabellen 11.2 &11.4 & Appendix 14							

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

In den Safety-Populationen der beiden Studien 011 und 012 waren die demographischen Charakteristika ähnlich zwischen den Behandlungsgruppen Migalastat und Placebo bzw. ERT. In der Studie 011 lag das mediane Alter bei 45 Jahren und in 012 bei 53 Jahren. Es nahmen jeweils mehr weibliche als männliche Patienten an den Studien teil (64 % zu 36 % in 011 bzw. 56 % zu 44 % in 012) und die überwiegende Mehrheit der Patienten war weiß (97 % in 011 und 84 % in 012).

Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika, die zu Studienbeginn erhoben wurden, waren in beiden Studien zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittlere Zeit bis zur Diagnose des Morbus Fabry lag bei 6,3 Jahren (011) bzw. 11,4 Jahren (012). Insgesamt 25 % der Patienten in 011 waren zuvor schon einmal mit ERT behandelt worden. Für die Studie 012, bei der die ERT-Therapie ein Einschlusskriterium war, wurde erfasst, welche Substanz die Patienten verabreicht bekamen. Es wurden 65 % mit Agalsidase alfa und 33 % mit Agalsidase beta behandelt. Für einen Patienten der Migalastat-Gruppe konnte diesbezüglich kein Wert erhoben werden. Es erhielten außerdem 28 % (in 011) bzw. 47 % (in 012) der Patienten zu Studienbeginn ACEIs, ARBs oder RIs. In der Studie 011 hatten 66 % der Patienten > 150 mg Protein im 24-Stunden Urin. Für die Studie 012 wurde angegeben, dass etwa die Hälft der Patienten (58 %) ≥ 100 mg Protein im 24-h Urin aufwies. Der mittlere Wert für $eGFR_{iohexol}$ lag bei 84,7 bzw. 82,81 ml/min/1,73 m2 und für $eGFR_{CKD-EPI}$ bei 94,4 bzw. 91,867 ml/min/1,73 m^2 für die Studien 011 bzw. 012. Es fielen keine bemerkenswerten Unterschiede bei den Messungen von Urin Albumin:Kreatinin Ratio zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Begleitmedikation in Studie 011

In Phase 1 waren die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe (≥ 20 % der Patienten) Paracetamol (34 %), Acetylsalicylsäure (31 %) und Lidocain (24 %). Die Wirkstoffe Ibuprofen (24 % vs. 12 %) und Multivitaminpräparate (18 % vs. 6 %) wurden zu einem höheren Anteil (≥ 10 % Unterschied) in der Migalastat-Gruppe eingesetzt. Ein kleinerer Anteil der Migalastat-Patienten erhielt ACEIs, ARBs oder RIs in Phase 1 (24 %) verglichen mit den Placebo-Patienten (48 %). Hierunter wurden von mehr als 5 % der Patienten Enalapril (9 %) und Ramipril (6 %) eingenommen. Insgesamt 7 % der Patienten in der Safety Population hatten eine Änderung ihrer ACEI-, ARB- oder RI-Medikation. Auch diesbezüglich waren beide Behandlungsgruppen in Phase 1 vergleichbar. Wirkstoffe der Gruppe NSAID wurden in ähnlicher Verteilung zwischen den Gruppen von insgesamt 36 % der Patienten eingenommen mit Ibuprofen als meist vertretenem Wirkstoff (16 %).

Der Einsatz von Begleitmedikation in Phase 2 war ähnlich dem in Phase 1. Ein kleinerer Anteil von Patienten in der Migalastat-Migalastat-Gruppe verglichen mit der Placebo-

Migalastat-Gruppe verwendete Acetylsalicylsäure (24 % vs. 37 %) und Vitamin D (0 % vs. 13 %). In der Migalastat-Migalastat-Gruppe konnte auch für den Gebrauch von ACEIs, ARBs oder RIs ein kleinerer Anteil beobachtet werden (21 % vs. 50 % in der Placebo-Migalastat-Gruppe). Die Änderungen dieser Medikation waren ähnlich wie in Phase 1. In Phase 2 nutzten mehr Patienten der Migalastat-Migalastat-Gruppe Wirkstoffe der Gruppe NSAIDs (33 % vs. 23 % in der Placebo-Migalastat-Gruppe).

Für die Open-Label-Extensionsphase war der Einsatz von Begleitmedikation ähnlich wie in den vorhergehenden Phasen 1 und 2. Insgesamt 40 % der Patienten nahmen ACEI, ARB oder RI ein und 19 % der Patienten hatten eine Änderung der Dosis des Präparates. Der Gebrauch von NSAIDs wurde bei insgesamt 35 % der Patienten dokumentiert.

Begleitmedikation in Studie 012

Die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe (≥ 25 % der Patienten) waren Paracetamol (46 %), Acetylsalicylsäure (37 %). In der Migalastat-Gruppe wurden die folgenden Medikamente häufiger (≥ 10 % Unterschied) eingesetzt als in der ERT-Gruppe: Migalastat: Aspirin 31 % und Acetylsalicylsäure 11 %; ERT: Aspirin 19 % und Acetylsalicylsäure 10 %), Gabapentin (Migalastat 19 %; ERT 5 %), Omeprazol (Migalastat 17 %; ERT 5 %) und Simvastatin (Migalastat 14 %; ERT 0 %).

Der Gebrauch von ACEIs, ARBs sowie RIs war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (44 % in der Migalastat-Gruppe und 52 % in der ERT-Gruppe). Insgesamt 47 % der Patienten benötigten zumindest einen ACEI, ARB oder RI. Am häufigsten eingesetzt wurde aus dieser Gruppe Lisinopril (16 % der Patienten). Eine neu begonnene Einnahme von Wirkstoffen aus der Gruppe der ACEI, ARB oder RI während der 18-monatigen Behandlung wurde in der Migalastat-Gruppe für keinen Patienten dokumentiert, hingegen für 10 % der Patienten in der ERT-Gruppe.

Amenable Mutationen bei Patienten der Studien 011 und 012

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Migalastat sind gemäß Zulassung Patienten mit *amenable* Mutationen im *GLA*-Gen. Unter den als *amenable* klassifizierten Mutation sind sowohl solche, die mit dem klassischen Typ der Fabry-Erkrankung als auch jene, die eher mit dem atypischen Verlauf assoziiert sind. Etwa 66 % der *amenable* Mutationen konnten nach Beschreibungen aus der wissenschaftlichen Literatur dem klassischen Typ zugeordnet werden. In den Studien 011 und 012 hatte die Mehrzahl der Patienten Mutationen, die mit dem klassischen Typ der Fabry-Erkrankung assoziiert sind (Tabelle 4-16). [58]

Tabelle 4-16: Verteilung der Mutationen in den Phase-III Studien

Mutationstyp	**Studie 011 (Migalastat vs. Placebo)**	**Studie 012 (Migalastat vs. ERT)**
klassische Mutationen	~60 %	36 %
Late-onset-Mutationen (atypischer Krankheitsverlauf)	2 %	38 %
nicht beschriebene Mutationen	32 %	23 %
nicht *amenable* Mutationen	6 %	3 %
Quelle: [58]		

Schwere der Erkrankung

Die Anamnese der Studienteilnehmer sowie die Basis-Charakteristika zeigen, dass die Mehrzahl der Patienten (86 %, 89/103) Symptome in mehr als einem Organsystem aufwiesen. Die Beteiligung mehrerer Organsysteme ist ein Merkmal der klassischen Ausprägung des Morbus Fabry und verdeutlicht die Schwere der Erkrankung. Die in den Studien beteiligten Organsysteme waren die Niere, das Herz, die Nerven, die Haut und der Gastrointestinaltrakt.

Tabelle 4-17: Bewertung der Schwere der Erkrankung in Studie 011 und 012 zu Baseline

Bewertung der Schwere der Erkrankung zu Baseline	**Studie 011 (Migalastat vs. Placebo)**		**Studie 012 (Migalastat vs. ERT)**	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Anzahl	24	43	25	32
Beteiligung mehrerer Organsysteme (≥ 2)	100 %	88 %	77 %	84 %
Angiokeratome [1]	61 %	35 %	41 %	23 %
Herz [1, 2]	78 %	35 %	59 %	65 %
ZNS [1, 3]	67 %	47 %	68 %	84 %
neuropathische Schmerzen [1]	61 %	75 %	64 %	61 %
Niere [1, 4]	78 %	63 %	45 %	55 %
Gastrointestinaltrakt [1]	50 %	56 %	64 %	71 %

[1] = basierend auf Anamnese
[2] = vorhergehende kardiale Ereignisse
[3] = Schlaganfall, TIA, Tinnitus, Hörverlust
[4] = Baseline eGFR < 60 ml/min/1,73m^2, 24-h Protein ≥ 300 mg
ZNS = zentrales Nervensystem
[58] Tabelle 3

Für die Studie 012 war ein Einschlusskriterium die Vorbehandlung mit ERT. Daher sind die Basis-Charakteristika, die zur Schwere der Erkrankung erhoben wurden, durch die Therapie beeinflusst. Um den natürlichen Verlauf der Fabry-Erkrankung bei diesen Patienten zu

rekonstruieren, wurde bei Patienten, für die der Startzeitpunkt der ERT bekannt war (n = 50), eine Bewertung der Krankheitsschwere vor diesem Zeitpunkt erstellt.

Tabelle 4-18: Bewertung der Schwere der Erkrankung zu Baseline bei Patienten der 012 vor Start der ERT

Bewertung der Schwere der Erkrankung zu Baseline	**Studie 012 (Migalastat vs. ERT)**	
	Männer	Frauen
Anzahl	21	29
Beteiligung mehrerer Organsysteme (≥ 2)	67 %	90 %
Angiokeratome [1]	33 %	24 %
Herz [1, 2]	62 %	76 %
ZNS [1, 3]	43 %	45 %
neuropathische Schmerzen [1]	62 %	62 %
Niere [1, 4]	29 %	45 %
Gastrointestinaltrakt [1]	24 %	62 %

[1] = basierend auf Anamnese
[2] = vorhergehende kardiale Ereignisse
[3] = Schlaganfall, TIA, Tinnitus, Hörverlust
[4] = Baseline eGFR < 60 ml/min/1,73m^2, 24-h Protein ≥ 300 mg
ZNS = zentrales Nervensystem
[58] Tabelle 4

Aus dieser Auswertung wird geschlossen, dass Patienten, die an der Studie 012 teilnahmen, eine bedeutsame Schwere der Erkrankung aufwiesen, bevor die ERT initiiert wurde.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studienunterlagen der Studie 011 finden sich keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse. Als doppelt-verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie ist daher das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Es fand eine adäquate Randomisierung statt und die Behandlungsgruppen waren durch die *a priori* festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in ihren Basischarakteristika vergleichbar. Zu Beginn von Phase 2 wurde die Behandlung offen durchgeführt und die Teilnehmer unter Placebo erhielten ab diesem Zeitpunkt ebenfalls Migalastat. Alle an der Auswertung beteiligten Personen blieben jedoch verblindet, bis die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren. Daher kann auch nach dem Aufheben der Verblindung das Risiko einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Das unverblindete Design der Studie 012 führte nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, da geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt waren, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten. Dies wurde für jeden Endpunkt der Studie 012 separat geprüft. Bei patientenberichteten Endpunkten musste wegen fehlender Verblindung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft werden.

Es erfolgte eine Randomisierung, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung einzelner Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Da die primären und sekundären Zielkriterien hauptsächlich die Bestimmung von Laborwerten und Messung mittels apparativer Technologien betrafen und daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, kann trotz des Open-Label-Designs das Verzerrungspotenzial als insgesamt niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studie 011**	**Studie 012**
Todesfälle	ja	ja
IC-GL-3-Einschlüsse	ja	nein
Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$	ja	ja
Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$	ja	ja
Kardialer kombinierter Endpunkt	nein	ja
Renaler kombinierter Endpunkt	nein	ja
Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt	nein	ja
ECHO-Untersuchungen LVMi	ja	ja
Krankheitsmarker Plasma Lyso-Gb-3	ja	ja
α-GAL A-Aktivität	ja	ja
Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-Short Form (BPI-SF)	ja	ja
Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRS	ja	nein
Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	ja	ja

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Endpunkte

4.3.1.3.1.1 Mortalität - Todesfälle

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes ‚Todesfälle'

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Das Auftreten von Todesfällen wurde im Phase-3-Studienprogramm von Migalastat im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst.
Quelle: CTD 2.7.4	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist auch in der Studie 012 keine Verzerrung zu erwarten, da dieser Endpunkt unabhängig von der Verblindung auf die gleiche Weise erhoben wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Rahmen der Erhebung der Sicherheitsendpunkte sind auch Todesfälle erfasst worden. Innerhalb der Studienzeit ist kein Patient verstorben.

4.3.1.3.1.2 GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren der Niere – Studie 011

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes ‚GL3-Inklusionen'

Studie	Operationalisierung
Studie 011	Die Vorkehrungen für die Entnahme der Nierenbiopsien wurden in einem Manual geregelt, das allen beteiligten Studienzentren vorlag. Ein enge Zusammenarbeit und Abstimmung bezüglich der Vorgehensweise nach Entnahme wurde durch die Kooperation mit der CRO Quintiles sichergestellt. Die Biopsie der Nieren wurde zu Studienbeginn, nach 6 und nach 12 Monaten durchgeführt. Vor der Entnahme der Gewebeproben wurde sichergestellt, dass die Patienten zum gegebenen Zeitpunkt keine Harnwegsinfektion aufwiesen und ggf. einzunehmende orale Antikoagulanzien oder sonstige Wirkstoffe mit Einfluss auf die Blutgerinnung abgesetzt oder für einen definierten Zeitraum gemieden wurden. Entnommen wurde mittels einer Kanüle vom Durchmesser 16 – 18 Gauge (Außendurchmesser 1,2 mm – 1,6 mm) jeweils eine Probe von mindestens 10 mm Länge, die wenigstens 6 mm der Nierenrinde erfasst haben musste. Falls diese Kriterien nicht zutrafen, musste eine zweite Entnahme durchgeführt werden. Der Versand der Probe ist binnen 24 Stunden erfolgt, im Studienmanual waren hierfür Regeln bzgl. der Lagerung und Verpackung der Probe formuliert, so dass eine durchgehende Kühlung sichergestellt war. Die Bewertung der histologischen Schnitte aus den Biopsien wurde durch drei externe Nephropathologen vom *Clinical Pathology Endpoint Committee Focused on Glomerular Sclerosis (CPEC-GS)* vorgenommen. Diese waren bezüglich der Behandlung, der Patienten und der jeweiligen Entnahmezeitpunkte verblindet. Ein Pathologe übernahm jeweils die Auswahl der 300 Kapillaren in bis zu 8 Schichten jeder Probe, welche untersucht werden sollten. Die anderen beiden Pathologen haben die verblindete Bewertung vorgenommen, indem sie die Anzahl der GL3-Inklusionen bestimmten. Bei starken Abweichungen in der Bewertung nahm der initial auswählende (dritte) Pathologe eine Einordnung vor. Da jede Probe von 2 Pathologen zu 2 Zeitpunkten ausgezählt wurde, konnten schließlich 4 Werte für die Auswertung der GL3-Inklusionen gemittelt werden. Dargestellt ist neben der Veränderung der Anzahl der GL-3-Inklusionen ebenfalls eine Responderanalyse für Phase 1 der Studie.
Quelle: [59; 55]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Studie 011 wird insgesamt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Die Endpunkterheber waren bezüglich der Behandlung der Patienten und der jeweiligen Entnahmezeitpunkte verblindet. Die Auswertung aller verfügbaren Nierenbiopsien von Patienten mit *amenable* Mutationen wird als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewertet. Die Analyse der GL-3-Inkusionen von Phase 1 wurde *post hoc* basierend auf dem statistischen Analyseplan für Phase 2 durchgeführt. Für Phase 2 war die Auswertung der *amenable* Patienten prädefiniert gewesen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-25: Ergebnisse für ‚Veränderung in der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen' der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011			**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
Phase 1	Anzahl der Patienten in der Population	N	28	22
	Baseline	n	25	20
		MW (SD)	0,649 (1,2288)	0,493 (0,5936)
	Monat 6	n	26+	20
		MW (SD)	0,389 (0,7920)	0,565 (0,9752)
	Veränderung von Baseline bis Monat 6	n	25	20
		MW (SD)	-0,250 (0,5126)	0,071 (0,5627)
		LS MW (SE) [95 %-KI]	-0,224 (0,0782) [-0,382, -0,066]	0,106 (0,0883) [-0,072, 0,28]
	Monat 6 verglichen zu Baseline [1]	Differenz LS MW (Migalastat-Placebo)	-0,3	
		[95 %-KI]	[-0,6, -0,1]	
		p-Wert	0,0078**	
Phase 2	Anzahl der Patienten in der Population	N	27	20
	Monat 12	n	22	17
		MW (SD)	0,429 (0,8609)	0,312 (0,6275)
	Veränderung von Baseline bis Monat 12	n	22	17
		MW (SD) [95 %-KI]	-0,239 (0,4997) [-0,46, -0,02]	-0,243 (0,4038) [-0,45, -0,03]
	Differenz MW (Monat 6 bis 12)	MW [95 %-KI]	0,004 [-0,297, 0,306]	
	Monat 12 verglichen zu Monat 6 (Placebo-Migalastat-Gruppe) [2]	Differenz LS MW (SE) (Monat 6 bis 12)		-0,320 (0,126)
		[95 %-KI]		[-0,5719, -0,0677]
		p-Wert		0,014*

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Patienten mit auswertbarer Nierenbiospie zu den Zeitpunkten Baseline, Monat 6 oder Monat 12

MW = Mittelwert der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare

SD = Standardabweichung; LS MW = Least Squares-Mittelwert

*signifikant zum Level 0,05, **signifikant zum Level 0,01

[1] Die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl von GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare wurde mittels ANCOVA-Modell analysiert, wobei das Modell als Kovariate Baseline-Werte, Faktoren für die Behandlungsgruppe und die Behandlung bei Baseline adjustiert. Die p-Werte beziehen sich auf die Differenzen der LS MW zwischen Migalastat-Migalastat und Placebo-Migalastat.

[2] Vergleich von Monat 12 zu Monat 6 wurde mittels MMRM (Mixed effects model for repeated measures) ausschließlich für die Placebo-Migalastat-Gruppe durchgeführt

Die Veränderung von Baseline zu Monat 12 für die durchschnittliche Anzahl von GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare wurde mittels MMRM mit fixen Effekten für randomisierte Behandlung analysiert. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianz-Matrix für wiederholte Messungen innerhalb eines Patienten angenommen.

[+] Zu diesem Zeitpunkt konnten mehr verwertbare Messungen erhoben werden als zu Baseline. Das Ergebnis von ‚Veränderung von Baseline' berücksichtigt jedoch nur Messwerte von Patienten, die zu allen Zeitpunkten auswertbar waren.

Quelle: [55], Tabelle 11.12 & [60]

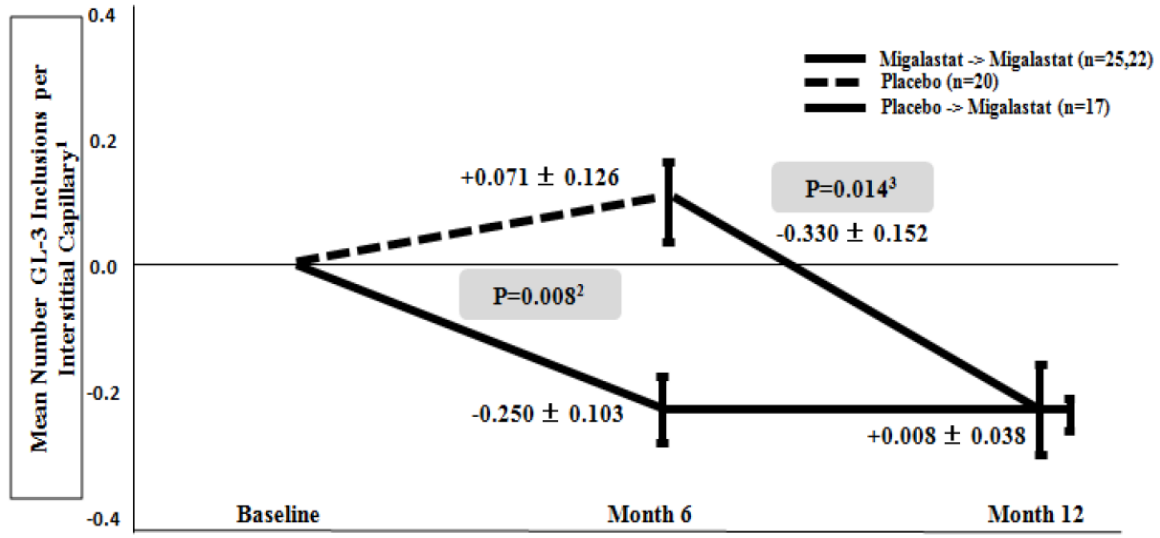
Phase 1

Die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen in Phase 1 von Baseline bis Monat 6 zeigt gegenläufige Effekte. Während in der Migalastat-Gruppe eine Reduktion von -0,224 erreicht werden konnte, war in der Placebo-Gruppe ein Anstieg von 0,106 zu verzeichnen. Der Unterschied der LS MW von -0,3 ist statistisch signifikant (p = 0,0078; 95 %-KI [-0,6, -0,1] (Tabelle 4-25). In Abbildung 4-7 ist der p-Wert gerundet als 0,008 ausgewiesen.

Phase 2

Für Patienten, die in Phase 2 von Placebo zu Migalastat wechselten, sinkt die durchschnittliche Anzahl der GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare (LS MW) zwischen Monat 6 und 12 um -0,320 95 %-KI [-0,5719, -0,0677]. Diese Reduktion ist statistisch signifikant mit einem p = 0,014 und mit der Migalastat-Migalastat-Gruppe nach 12 Monaten vergleichbar (Tabelle 4-25 und Abbildung 4-7).

Abbildung 4-7: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare bei Patienten mit *amenable* Mutationen



[1] Daten sind Baseline-korrigiert und stellen MW (± SEM) der Veränderng von Baseline bis Monat 6 dar.

[2] ANCOVA Modell mit Baseline-Wert als Kovariate und Faktoren für die Behandlungsgruppe und die Behandlung bei Baseline. Die p-Werte beziehen sich auf die Differenzen der LS MW zwischen Migalastat-Migalastat und Placebo-Migalastat.

[3] MMRM Placebo zu Migalastat Veränderung von Monat 6 bis 12

Quelle: [45] Abbildung 8

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt ‚Veränderung in der durchschnittlichen Anzahl an GL-3-Inklusionen' der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 **Phase 1**	**Migalastat**	**Placebo**
Anzahl der Patienten in der Population (N)	28	22
Anzahl der Patienten in der Analyse (n)	27	22
Anzahl der Responder[1] (%)	13 (48,1)	9 (40,9)
Anzahl der Non-Responder (%)	14 (51,9)	13 (59,1)
Differenz (Migalastat-Placebo) [95 %-KI]	7,2 [-20,6, 35,1]	
p-Wert[2]	0,5883	

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Patienten mit auswertbarer Nierenbiospie

Die Differenz der KI basiert auf dem Anteil der Responder

[1] Responder sind definiert als Patienten mit ≥ 50 % Reduktion von Baseline bis 6 Monate in der durchschnittlichen Anzahl der GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare

[2] p-Wert kalkuliert mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Geschlecht

Quelle [60]

In der Auswertung nach Respondern unterscheiden sich die Behandlungsgruppen Migalastat und Placebo nicht signifikant voneinander.

4.3.1.3.1.3 Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes ‚Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$'

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Zur Messung der GFR wurde die Plasma-Clearance von Iohexol (*Omnipaque*®) erfasst. Iohexol ist ein jodhaltiges Kontrastmittel, das ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, wodurch die renale Clearance eines Patienten exakt bestimmt werden kann. Bei dieser Untersuchung wurde strikt darauf geachtet, dass ein Arm für die Verabreichung und der andere Arm für die Probenentnahme verwendet wurden. Es wurde an jedem Untersuchungstag eine 5 ml-Dosis des Kontrastmittels Omnipaque® (enthält 3,235 g Iohexol) in eine periphere Vene verabreicht und mit 10 ml Kochsalzlösung nachgespült. Zu den folgenden Zeitpunkten wurden Blutproben entnommen: nach 120, 150, 180, 210 und 240 Minuten. Die Proben wurden binnen 60 min zentrifugiert und eingefroren (-20° Celsius). Mittels eines validierten Assays wurden die jeweiligen Iohexol-Konzentrationen in externen Laboratorien (Covance Bioanalytical Services, LLC, Indianapolis) bestimmt. Die GFR wurde auf Basis dieser Daten ermittelt. Aus beiden Studien werden die Veränderung und die jährliche Rate der Veränderung ermittelt und in einer ANCOVA-Auswertung dargestellt.
Studie 011	Der Endpunkt wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie geführt. Die Untersuchungen wurden zur Baseline sowie nach 6, 12 18 und 24 Monaten durchgeführt.
Studie 012	Der Endpunkt wurde als primärer Endpunkt in der Studie geführt. Die Untersuchungen wurden zur Baseline sowie nach 6, 12 und 18 Monaten (Studienende) durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der jährlichen Rate der Änderung der $mGFR_{iohexol}$ zwischen Migalastat und ERT konnte auf 2 Wegen bestimmt werden: - Der Prozentsatz der Breite des 95 %- KI von Migalastat, welcher außerhalb des 95 %-KI von ERT liegt, wurde berechnet. War dieser Prozentsatz > 50 %, wurde Vergleichbarkeit angenommen. - Wenn die jährliche Rate der Veränderung der $mGFR_{iohexol}$ von Migalastat um nicht mehr als 2,2 ml/min/1,73m^2/Jahr unter der Rate der ERT liegt, wird Vergleichbarkeit angenommen.
Quellen: [55; 57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für beide Studien als niedrig eingestuft. In Studie 011 waren die Endpunkterheber während der 2-armigen Studienphase (Phase 1) verblindet. In Studie 012 wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Es wurden zu jeder Studienphase alle *amenable* Patienten ausgewertet, für die eine Messung vorlag, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewertet wird. Da die Messung der Iohexol-Clearance ein Laborparameter ist, scheint eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-29: Ergebnisse für ‚Veränderung und Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' aus der Studie 011 (Phase 1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 Phase 1			**Migalastat**	**Placebo**
		N	28	22
	Baseline	N	27	21
		MW (SD)	79,95 (30,979)	83,12 (22,763)
	Monat 6	N	27	19
		MW (SD)	73,12 (33,452)	80,70 (26,169)
	Veränderung von Baseline zu Monat 6	N	27	19
		MW (SD)	-6,83 (18,946)	-0,41 (13,128)
		LS MW[1] (SE) [95 %-KI]	-6,612 (3,4659) [-13,607, 0,382]	-0,255 (3,9324) [-8,191, 7,681]]
		Differenz der LS MW	-6,4	
		[95 %-KI]	[-16,8, 4,0]	
		p-Wert[1]	0,2241	
	Jährliche Rate der Änderung: Baseline–6 Monate	N	27	19
		MW (SD)	-14,11 (38,631)	-1,78 (22,763)
		LS MW[2] (SE) [95 % KI]	-12,892 (6,7552) [-26,515, 0,731]	-1,313 (7,6901) [-16,822, 14,195]
		Differenz der LS MW	-11,6	
		[95 %-KI]	[-31,9, 8,7]	
		p-Wert[2]	0,2563	

N = Anzahl der Patienten in der Population

n = Patienten in der Population mit einer auswertbaren Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$

MW = Mittelwert der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$ gemessen in ($ml/min/1,73m^2$)

SD = Standardabweichung;

LS MW = Least Squares-Mittelwert

[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

[1] Der p-Wert/LS MW der Differenzen der LS MW-Werte wurde mittels ANCOVA berechnet, wobei das Modell die Baseline-Werte und das Geschlecht als Kovariate einbezieht

[2] Der p-Wert/LS MW der Differenzen der LS MW-Werte wurde mittels ANCOVA berechnet, wobei das Modell das Geschlecht als Kovariate einbezieht.

Quelle: [55] Tabelle 14.2.6.2-1 & [60]

Die Tabelle 4-29 zeigt die Ergebnisse für die ‚Veränderung und jährliche Rate der Änderung der $mGFR_{iohexol}$' von Phase 1 der Studie 011. Im Migalastat-Arm zeigt sich eine Veränderung von Baseline zu Monat 6 des LS MW von -6,612 ml/min/1,73m^2, wohingegen die entsprechende Veränderung im Placebo-Arm zu -0,255 ml/min/1,73m^2 gemessen wird. Mit einem p-Wert = 0,2241 ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Ebenso nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,2563 sind die Ergebnisse bezüglich der jährliche Rate der Änderung: Baseline–6 Monate. Im Migalastat-Arm wurde hierzu ein Wert von -12,892 ml/min/1,73m^2 und im Placebo-Arm ein Wert von -1,313 ml/min/1,73m^2 gemessen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für ‚Veränderung und Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' aus der Studie 011 (Phase 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 Phase 2			**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
		N	23	19
	Baseline	n	23	18
		MW (SD)	88,85 (21,634)	83,66 (20,763)
	Monat 12	n	22	17
		MW (SD)	81,08 (20,440)	85,78 (20,435)
	Veränderung von Baseline zu Monat 12	n	22	17
		MW (SD) [95 %-KI]	-7,12 (20, 693) [-16,29, 2,06]	0,78 (9,724) [-4,22, 5,78]
	Jährliche Rate der Änderung: Baseline–12 Monate	n	22	17
		MW (SD) [95 %-KI]	-7,10 (20,685) [-16,27, 2,07]	0,81 (9,795) [-4,23, 5,84]
		Differenz der LS MW [95 %-KI]	-8,4, [-20,2, 3,4]	

N = Anzahl der Patienten in der Population (5 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen: 3 Patienten wegen zu hoher Iohexoldosis, so dass keine GFR bestimmt wurde, 1 Patient wegen einer Allergie auf Iohexol und 1 Patient beendete die Studie vor Abschluss von Phase 2)

n = Patienten in der Population mit einer auswertbaren Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$

MW = Mittelwert der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$ gemessen in (ml/min/1,73m^2)

SD = Standardabweichung

Quelle: [55] Tabelle 14.2.6.2-2 & [60]

Die Tabelle 4-30 zeigt die Ergebnisse für die ‚Veränderung und jährliche Rate der Änderung der $mGFR_{iohexol}$' von Phase 2 der Studie 011. Im Migalastat-Migalastat-Arm beträgt die mittlere Veränderung von Baseline zu Monat 12 -7,12 ml/min/1,73m^2, wohingegen die entsprechende Veränderung im Placebo-Migalastat-Arm 0,78 ml/min/1,73m^2 entspricht. Im Migalastat-Migalastat-Arm wurde für die jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{iohexol}$ der

Wert von -7,10 ml/min/1,73m^2 und im Placebo-Migalastat-Arm ein Wert von 0,81 ml/min/1,73m^2 angegeben.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für ‚Jährliche Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$' aus der Studie 011 (Open-Label Extension) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 OLE	**Parameter**	**Statistik**	**Gesamte Behandlungsgruppe**
	Jährliche Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$ (Monat 24)	N	39
	Gesamt	n	37
		MW (SD)	-1,51 (8,070)
		[95 %-KI]	[-4,201, 1,180]
	Männer	n	12
		MW (SD)	-2,98 (5,407)
		[95 %-KI]	[-6,413, 0,458]
	Frauen	n	25
		MW (SD)	-0,81 (9,093)
		[95 %-KI]	[-4,560, 2,947]

OLE = Open-Label-Extension, N = Anzahl der Patienten der Population (Es wurden 3 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen entweder wegen zu hoher Iohexoldosis, wegen einer Allergie auf Iohexol oder wegen Beendigung der Studie vor Abschluss der OLE-Phase, so dass keine GFR bestimmt wurde)

n = Patienten der Population mit einer auswertbaren Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$

MW = Mittelwert der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$ gemessen in (ml/min/1,73m^2)

SD = Standardabweichung

[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

Quelle: [55] Tabelle 14.2.7.17-3

Tabelle 4-31 zeigt die Ergebnisse für die jährliche Rate der Änderung der glomerulären Filtrationsrate $mGFR_{iohexol}$ der OLE-Phase von Studie 011. Hierbei wurde bezüglich der Auswertung keine Unterscheidung zwischen den beiden Behandlungsarmen vorgenommen, die Ergebnisse wurden folglich für die gesamte Behandlungsgruppe der OLE-Population angegeben. Insgesamt wurde im Monat 24 eine jährliche Veränderung von -1,51 ml/min/1,73m^2 (LS MW) (95 %-KI [-4,201, 1,180]) gemessen. Die Resultate wurden zusätzlich für Männer und Frauen getrennt erhoben. Für Männer ergibt sich eine mittlere jährliche Veränderung von -2,98 ml/min/1,73m^2 (95 %-KI [-6,413, 0,458]) und für Frauen von -0,81 ml/min/1,73m^2 (95 %-KI [-4,560, 2,947]). Als Ergebnis der OLE-Phase wird geschlossen, dass die „gesamte" jährliche Reduktion der GFR mit einem Wert von -

1,51 ml/min/1,73m^2 (95 %-KI [-4,201, 1,180]) unter Migalastat nicht erheblich von der natürlichen Abnahme mit steigendem Alter abweicht. Diese wird mit ca. -1 ml/min/1,73m^2 angegeben [5].

4.3.1.3.1.3.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-32: Ergebnisse für ‚Veränderung und Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion mGFR$_{iohexol}$' aus der Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	Statistik	Migalastat	ERT
	N	34	18
Baseline	n	34	18
	MW (SD)	82,28 (16,878)	81,43 (23,912)
Monat 18	n	34	16
	MW (SD)	75,64 (19,932)	82,89 (23,406)
Veränderung von Baseline zu Monat 18	n	34	16
	MW (SD)	-6,64 (14,057)	-1,32 (14,956)
	LS MW[1] (SE)	-6,49 (2,471)	-3,16 (3,674)
	[95 %-KI][1]	[-11,47, -1,51]	[-10,56, 4,24]
Jährliche Änderung: Baseline – 18 Monate	n	34	16
	LS MW (SE)[1]	-4,35 (1,656)	-2,12 (2,462)
	[95 %-KI][1]	[-7,68, -1,01]	[-7,08, 2,84]
Jährliche Rate der Veränderung Baseline – 18 Monate	n	34	18
	LS MW (SE)[1]	-4,354 (1,6381)	-3,238 (2,2712)
	[95 %-KI][1]	[-7,651, -1,056]	[-7,809, 1,334]
	Differenz der LS MW (SE) (ml/min/1,73m^2/Jahr)	-1,116 (2,794)	
	[95 %-KI][1]	[-6,740, 4,508]	
	p-Wert	0,6915	
	Überlappen der KI	100 %	

N = Anzahl der Patienten der mITT-Population

n = Patienten in der Analyse

MW = Mittelwert der Nierenfunktion mGFR$_{iohexol}$ gemessen in (ml/min/1,73m^2)

SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler;

LS MW = Least Squares-Mittelwert

[1] LS MW und [95 %-KI] basieren auf einem Modell, welches Behandlungsgruppen, Baseline Iohexol mGFR, Geschlecht, Alter und Baseline 24-h Urin als Stratifikationsfaktoren enthält.

Quellen: [57] Tabellen 14.2.1.5.1-1und 14.2.1.1.1-1 & [60]

Die Tabelle 4-32 zeigt die Ergebnisse für die jährliche Änderung und die jährliche Rate der Veränderung der glomeruläre Filtrationsrate $mGFR_{iohexol}$ von Migalastat im Vergleich zu ERT in der Studie 012 in Monat 18. Die Auswertung der jährlichen Rate der Veränderungen von Baseline zum Monat 18 liegt für Migalastat-Patienten bei -4,354 ml/min/1,73m^2 (LS MW) (95 %-KI [-7,651, -1,056]) und für ERT-Patienten bei -3,238 ml/min/1,73m^2 (LS MW) (95 %-KI [-7,809, 1,334]). Die Differenz ist mit -1,116 ml/min/1,73m^2 kleiner als der in der Operationalisierung festgelegte Wert von 2,2 ml/min/1,73m^2 und die Konfidenzintervalle überlappen zu 100 %, wodurch beide Therapien als vergleichbar für diesen Endpunkt angenommen werden können.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In einer gepoolten Analyse über beide Studien zeigte sich die Vergleichbarkeit von Migalastat und ERT bezüglich der $mGRF_{iohexol}$ mit einem minimalen Unterschied von 0,26 ml/min/1,73 m^2.

Tabelle 4-33: Gepoolte Analyse $GFR_{iohexol}$

Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{iohexol}$ **Gepoolte Analyse über 011 und 012: Migalastat vs. ERT über 18 Monate (alle randomisierten *amenable* Patienten)**		
$GFR_{iohexol}$	**Migalastat** N = 70	**ERT** N = 14
MW (SD) [95 %-KI]	-3,37 (9,412) [-5,63 -1,11]	-2,21 (8,392) [-7,06, 2,64]
Differenz der LS MW (SE) [95 %-KI][1]	-0,26 (2,587)[-5,41, 4,90]	

MW = Mittelwert; [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall, ERT = Enzymersatztherapie, GFR = glomeruläre Filtrationsrate

[1] 95 %-KI basiert auf einer adjustierten Analyse mittels linearer Regression mit Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline, Geschlecht und 24-h Urinprotein als Kovariaten

Quelle: [45] Tabelle 23 & [60]

4.3.1.3.1.4 Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$'

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Folgende Formel liegt der Berechnung der $eGFR_{CKD-EPI}$ zugrunde [22]: $eGFR_{CKD-EPI}$ = 141 * min (Serumkreatinin/κ,1)α * max (Serumkreatinin/κ,1) - 1,209 * 0,993(Alter) * 1,1018 (falls weiblich) * 1,159 (falls farbig), wobei κ 0,7 ist für Frauen und 0,9 für Männer, α = -0,329 für Frauen ist und -0,411 für Männer, min steht für das Minimum des Serumkreatinins/κ oder 1, max steht für das Maximum des Serumkreatinins /κ oder 1. Der Verlauf der eGFR wurde mittels linearer Regression in einem zentralisierten Verfahren, d. h. nicht am Studienzentrum, ermittelt.
Studie 011	Die Untersuchungen wurden zum Screening, zur Baseline, nach 1, 3, 6, 7, 9, 12,18 und 24 Monaten durchgeführt.
Studie 012	Die Untersuchungen wurden zur Baseline sowie nach 6, 12 und 18 Monaten (Studienende) durchgeführt. Für diesen Parameter werden annualisierte Raten ermittelt, die auf Basis der Werte nach 18 Monaten errechnet werden. Die Vergleichbarkeit der jährlichen Rate der Änderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ zwischen Migalastat und ERT konnte auf 2 Wegen bestimmt werden: - Der Prozentsatz der Breite des 95 %- KI von Migalastat, welcher außerhalb des 95 %-KI von ERT liegt, wurde berechnet. War dieser Prozentsatz > 50 %, wurde Vergleichbarkeit angenommen. - Wenn die jährliche Rate der Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ von Migalastat um nicht mehr als 2,2 ml/min/1,73m^2/Jahr unter der Rate der ERT liegt, wird Vergleichbarkeit angenommen.
Quelle: [55; 57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für beide Studien als niedrig eingestuft. In Studie 011 waren die Endpunkterheber während der 2-armigen Studienphase (Phase 1) verblindet. In Studie 012 wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Es wurden zu jeder Studienphase alle *amenable* Patienten ausgewertet, für die eine Messung vorlag, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewertet wird. Da die Messung der GFR ein Laborparameter ist, scheint eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-36: Ergebnisse für ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' aus 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$**			
Behand-lungs-gruppe Phase 1			**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
	Anzahl Patienten in Phase 1	N	28	22
	$eGFR_{CKD-EPI}$ (ml/min/ 1,73m²) Baseline	n	28	22
		MW (SD)	94,4 (26,98)	90,6 (17,13)
	Monat 6	n	28	20
		MW (SD)	95,3 (28,48)	91,4 (20,78)
	Veränder-ung von Baseline zu Monat 6	n	28	20
		MW (SD)	0,9 (8,34)	1,2 (7,91)
	Rate der Veränder-ung pro Jahr von Baseline zu Monat 6	n	28	20
		MW (SD)	0,3 (17,05)	2,0 (15,36)
		LS MW[1] (SE) [95 %-KI]	-1,1 (3,16) [-7,5, 5,3]	1,6 (3,61) [-5,7, 8,9]
		Differenz LS MW (SE) (Migalastat-Placebo)[1]	-2,7 (4,75)	
		[95 %-KI]	[-12,3, 6,7]	
		p-Wert	0,5729	
Behand-lungs-gruppe Phase 2	**Anzahl Patienten in Phase 2**	N	27	20
	Baseline	MW (SD)	96,2 (25,60)	90,2 (17,80)
	$eGFR_{CKD-EPI}$ Monat 12 (ml/min/ 1,73m²)	n	25	19
		MW (SD)	96,6 (21,61)	90,8 (20,51)

Studie 011	**Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$**			
Behand-			**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
	Veränder-ung von Baseline zu Monat 12	n	25	19
		MW (SD)	0,9 (8,33)	0,0 (7,11)
	Rate der Veränder-ung pro Jahr von Baseline zu Monat 12	n	25	19
		MW (SD) [95 %-KI]	-0,5 (7,87) [-3,8, 2,7]	-0,8 (4,61) [-3,0, 1,4]
		Differenz der MW [95 %-KI]	0,3 [-3,8, 4,4]	

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N/A = not available (nicht verfügbar)

[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

[1]p-Wert und LS MW aus ANCOVA mit Geschlecht als Kovariate

Quellen: [55] Tabellen 14.2.7.9-1 und 14.2.7.9-2 & [60]

Die Rate der Veränderung pro Jahr von Baseline zu Monat 6 in der Studie 011 unterschied sich mit 0,3 ml/min/1,73m^2 für Migalastat-Patienten und 2 ml/min/1,73m^2 für Placebo-Patienten nur unwesentlich (p = 0,5729; 95 %-KI [-12,3, 6,7]). Auch in Phase 2 war die Rate der Veränderung pro Jahr von Baseline zu Monat 12 nicht unterschiedlich mit -0,5 ml/min/1,73m^2 für Migalastat-Patienten und -0,8 ml/min/1,73m^2 für Placebo-Patienten.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für ‚Jährliche Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' aus der Studie 011 (Open-Label Extension) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 **OLE**	**Parameter**	**Statistik**	**Gesamte Behandlungsgruppe**
	Anzahl der Patienten in der Population	N	42
	Jährliche Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{CKD-EPI}$ Monat 24 (ml/min/ 1,73m²)		
	Gesamt	N	41
		MW (SD)	-0,30 (4,245)
		[95 %-KI]	[-1,645, 1,035]
	Männer	N	14
		MW (SD)	-0,96 (3,791)
		[95 %-KI]	[-3,147, 1,231]
	Frauen	N	27
		MW (SD)	0,03 (4,494)
		[95 %-KI]	[-1,743, 1,812]

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung;

[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

Quelle: [55] Tabelle 14.2.7.15-3

Tabelle 4-37 zeigt die Ergebnisse der Open-Label-Extension-Phase der Studie 011. Hierbei zeigt sich, dass die ‚Jährliche Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{CKD-EPI}$' bei Männern einen Wert von -0,96 ml/min/1,73m^2 [95 %-KI -3,147, 1,231] und bei Frauen einen Wert von -0,03 ml/min/1,73m^2 [95 %-KI -1,743, 1,812] annimmt. Die Gesamtwerte ohne Berücksichtigung des Geschlechts ergeben einen Wert von -0,30 ml/min/1,73m^2 [95 % KI: -1,645, 1,035]. Dieses Ergebnis zeigt, dass Migalastat über 24 Monate hinweg die durch Morbus Fabry bedingte schnelle Verschlechterung der Nierenfunktion verhindert.

Vergleich der Ergebnisse aus Studie 011 mit dem natürlichen Krankheitsverlauf

Ein umfassender Überblick der publizierten Literatur zur Nierenfunktion unbehandelter Fabry-Patienten zeigt jährliche Veränderungen der eGFR (ml/min/1,73m^2) zwischen -2,2 und -12,2 [9-12; 61; 62; 13; 14], wohingegen die Änderungen unter Migalastat bei -0,3 für $eGFR_{CKD-EPI}$ (Tabelle 4-36) und bei 0,79 für $eGFR_{MDRD}$ (Endpunkt nicht explizit dargestellt, Daten aus CSR 011 [55]) liegen. Es wurden Analysen durchgeführt, die die Nierenfunktion von Migalastat-Patienten mit der von unbehandelten Patienten vergleicht. Dafür musste auf 3 Kohortenstudien über mindestens 1 Jahr zum natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry aus publizierter Literatur zurückgegriffen werden (Daten aus [12; 61]). Diese Analysen bestätigen, dass Migalastat eine Stabilisierung der renalen Funktion herbeiführt, während die Filtrationsraten bei unbehandelten Fabry-Patienten abfallen. Für diese Vergleiche wurden nur die Daten aus Studie 011 herangezogen, da diese Patienten zuvor nicht mit ERT behandelt waren und daher den unbehandelten Patienten am ehesten vergleichbar.

Ein statistischer Vergleich der annualisierten Veränderungsraten der GFR, stratifiziert nach Geschlecht und Proteinurie-Status zwischen Migalastat-behandelten Patienten aus Studie 011 und unbehandelten Patienten zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten von Migalastat mit 2,97 ml/min/m^2, [95 %-KI 0,134, 5,806] und p = 0,040 für Daten aus der Studie von Schiffmann *et al*. 2009 [12] und 3,90 ml/min/m^2, [95 %-KI 1,142, 6,666] und p = 0,006 für den Vergleich mit unbehandelten Patienten aus Schwarting *et al*. 2006 [61].

Eine ähnliche statistische Auswertung (stratifiziert nach Geschlecht) vergleicht die jährliche Veränderung der eGFR in Studie 011 mit unbehandelten Patienten aus einer Studie von Wanner *et al*. (2010) [13]. Ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Migalastat kann auch hier beobachtet werden mit 1,49 ml/min/m^2, [95 %-KI 0,167, 2,816] und p = 0,027.

4.3.1.3.1.4.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-38: Ergebnisse für ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' aus 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$			
Studie 012	**Statistik**	**Migalastat**	**ERT**
Anzahl Patienten	N	34	18
$eGFR_{CKD-EPI}$ (ml/min/ 1,73m^2) Baseline	n	34	18
	MW (SD)	88,698 (20,2169)	94,711 (20,1977)
Monat 6	n	33	18
	MW (SD)	87,996 (22,2729)	95,472 (22,9587)
Veränderung von Baseline zu Monat 6	n	33	18
	MW (SD)	-0,837 (6,3329)	0,761 (8,5588)
Monat 12	n	32	17
	MW (SD)	88,569 (21,4628)	95,590 (22,7502)
Veränderung von Baseline zu Monat 12	n	32	17
	MW (SD)	-0,787 (5,1279)	-0,504 (9,9128)
Monat 18	n	34	17
	MW (SD)	85,286 (20,4904)	89,720 (21,1937)
Veränderung von Baseline zu Monat 18	n	34	17
	MW (SD)	-3,411 (5,5173)	-5,443 (11,6773)
	LS MW (SE)	-3,167 (1,3291)	-4,295 (1,8959)
	[95 %-KI]	[-5,842, -0,489]	[-8,114, -0,477]
Rate der Veränderung pro Jahr von Baseline zu Monat 18	n	34	18
	MW (SD)	-0,627 (4,3001)	-1,493 (7,4257)
	LS MW (SE)	-0,397 (0,9315)	-1,031 (1,2943)
	[95 %-KI]	[-2,272, 1,478]	[-3,636, 1,575]
	Differenz der LS MW (ml/min/ 1,73m^2/Jahr)	0,63	
	[95 %-KI]	[-2.566, 3,834]	
	p-Wert	0,6919	
	Deckung des Migalastat-KI mit dem ERT-KI	100 %	

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LS MW = Least Squares-Mittelwert

Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$			
Studie 012	**Statistik**	**Migalastat**	**ERT**
[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall LS MW und [95 %-KI] basieren auf einem Modell, welches Behandlungsgruppen, Baseline $eGFR_{CKD-EPI}$, Geschlecht, Alter und Baseline 24-h Urin als Stratifikationsfaktoren enthält. Quellen: [57] Tabelle 14.2.2.3.1-1 und 14.2.2.1.1-1 &[60]			

Basierend auf einer ANCOVA-Analyse war die Veränderung von Baseline bis zu Monat 18 bzgl. der $eGFR_{CKD-EPI}$ vergleichbar zwischen der Migalastat- (LS MW = -3,167 ml/min/1,73m^2) und der ERT-Gruppe (LS MW = -4,295 ml/min/1,73m^2). Die Rate der Veränderung pro Jahr von Baseline zu Monat 18 unterschied sich ebenfalls nicht deutlich zwischen den Behandlungsgruppen (LS MW = -0,397 bzw. LS MW = -1,031 ml/min/1,73m^2 für Migalastat bzw. ERT). Die Differenz ist mit einem Wert von Wert von 0,63 ml/min/1,73m^2 kleiner als der in der Operationalisierung festgelegte Wert von 2,2 ml/min/1.73m^2 und die Konfidenzintervalle überlappen zu 100 %, wodurch beide Therapien als vergleichbar angenommen werden können.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In einer gepoolten Analyse über beide Studien zeigte sich ein leichter Vorteil zugunsten von Migalastat gegenüber der ERT.

Tabelle 4-39: Gepoolte Analyse $GFR_{CKD-EPI}$

Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{CKD-EPI}$ **Gepoolte Analyse über 011 und 012: Migalastat vs. ERT über 18 Monate (alle randomisierten *amenable* Patienten)**		
$GFR_{CKD-EPI}$	**Migalastat** N = 72	**ERT** N = 14
MW (SD) [95 %-KI]	-1,03 (3,893) [-1,94, -0,11]	-3,52 (6,790) [-7,44, 0,40]
Differenz der LS MW (SE) [95 %-KI]	2,50 (1,85) [-1,5, 6,49]	
MW = Mittelwert; [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall, ERT = Enzymersatztherapie, GFR = glomeruläre Filtrationsrate Quelle: [45] Tabelle 21 & [60]		

Unter Migalastat beträgt die jährliche Änderung der eGFR -1,03 ml/min/1,73 m^2, was nicht nur gegenüber der ERT einen numerischen Vorteil zeigt, sondern vielmehr der normalen, altersbedingten Abnahme der GFR von ca. -1 ml/min/1,73m^2/Jahr in gesunden Menschen entspricht [5]

4.3.1.3.1.5 Kardialer kombinierter Endpunkt

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes ‚Kardialer kombinierter Endpunkt'

Studie	Operationalisierung
Studie 012	Klinischer kombinierter Endpunkt, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden kardialen Ereignissen: a) Herzinfarkt b) Instabile Angina pectoris c) Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators, Herzinsuffizienz
Quelle: [57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf eine Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist keine Verzerrung zu erwarten, da dieser Endpunkt unabhängig von der Verblindung auf die gleiche Weise erhoben wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-42: Ergebnisse für ‚Kardialer kombinierter Endpunkt' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**Kardialer kombinierter Endpunkt**	
Behandlungsgruppe	**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten (N)	34	18
symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation	1 (2,9)	1 (5,6)
Ventrikuläre Tachykardie n (%[1])	1 (2,9)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz n (%[1])	0 (0,0)	1 (5,6)
Kardioversion n (%[1])	0 (0,0)	1 (5,6)
kardiale Ereignisse in den ersten 18 Monaten der Studie n (%[1]) [95 %-KI]	2 (5,9) [0,7, 19,7]	3 (16,7) [3,6 41,4]
RR [95 %-KI]	0,35 [0,06, 1,92]	
OR [95 %-KI]	0,31 [0,05, 2,07]	
ARR [95 %-KI]	-0,11 [-0,3, 0,08]	
p-Wert[2]	0,3265	
Der kombinierter Endpunkt umfasst nur Patienten, die ein kardiales Ereignis hatten. Ein Patient konnte auch mehr als eines dieser Ereignisse haben, wurde jedoch nur einmal gezählt. In der ERT-Gruppe hatten 2 Patienten jeweils Ereignisse in der kardialen und der renalen Kategorie. N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis [1] Prozentangaben basieren auf der mITT-Population [2] Exakter Fisher-Test Quelle: [57; 60]		

In der Migalastat-Gruppe hatten 5,9 % (2/34) der Patienten ein kardiales Ereignis innerhalb der 18 Monate der Studienphase. In der ERT-Gruppe waren 16,7 % (3/18) der Patienten betroffen. Dieses Ergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen (p = 0,3265; RR: 0,35; 95 %-KI [0,06, 1,92]).

4.3.1.3.1.6 Renaler kombinierter Endpunkt

Tabelle 4-43: Operationalisierung von ‚Renaler kombinierter Endpunkt'

Studie	Operationalisierung
012	Klinischer kombinierter Endpunkt, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden renalen Ereignissen: a) Abnahme von $eGFR_{CKD-EPI} \geq 15$ ml/min/1,73m^2, mit Abnahme von eGFR < 90 ml/min/1,73m^2 relativ zu Baseline b) Anstieg von 24-Stunden Urin Protein ≥ 33 %, mit Anstieg von Protein ≥ 300 mg relativ zu Baseline
Quelle: [57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ‚Renaler kombinierter Endpunkt' in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 012	niedrig	nein	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf eine Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist keine relevante Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten, da dieser Endpunkt aus der Bestimmung eines Laborparameters besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-45: Ergebnisse für ‚Renaler kombinierter Endpunkt' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**Renaler kombinierter Endpunkt**	
Behandlungsgruppe	**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten (N)	34	18
Abnahme von $eGFR_{CKD-EPI}$ ≥ 15 ml/min/1,73m^2, mit Abnahme von eGFR < 90 ml/min/1,73m^2 relativ zu Baseline n (%[1])	6 (1,8)	4 (2,2)
Anstieg von 24-Stunden Urin Protein ≥ 33 %, mit Anstieg von Protein ≥ 300 mg relativ zu Baseline n (%[1])	2 (5,9)	4 (2,2)
renales Ereignis in den ersten 18 Monaten der Studie n (%[1]) [95 %-KI]	8 (23,5) [10,7, 41,2]	(33,3) [13,3, 59,0]
RR [95 %-KI]	0,71 [0,29, 1,72]	
OR [95 %-KI]	0,62 [0,17, 2,17]	
ARR [95 %-KI]	-0,10 [-0,36, 0,16]	
p-Wert[2]	0,5191	

Der kombinierte Endpunkt umfasst nur Patienten, die ein renales Ereignis hatten. Ein Patient konnte auch mehr als eines dieser Ereignisse haben, wurde jedoch nur einmal gezählt. In der ERT-Gruppe hatten 2 Patienten jeweils Ereignisse in der kardialen und der renalen Kategorie.

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis

[1] Prozentangaben basieren auf der mITT-Population

[2] Exakter Fisher-Test

Quelle: [57; 60]

In der Migalastat-Gruppe hatten 23,5 % (8/34) der Patienten ein renales Ereignis innerhalb der 18 Monate der Studienphase. In der ERT-Gruppe waren 33,3 % (6/18) der Patienten betroffen. Dieses Ergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen (p = 0,5191; RR: 0,71; 95 %-KI [0,29, 1,72]).

4.3.1.3.1.7 Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt

Tabelle 4-46: Operationalisierung von ‚Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt'

Studie	Operationalisierung
012	Klinischer kombinierter Endpunkt, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden zerebrovaskulären Ereignissen: a) Schlaganfall b) TIA (Transitorische ischämische Attacke)
Quelle: [57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ‚Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt' in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 012	niedrig	nein	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft.

Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist keine Verzerrung zu erwarten, da dieser Endpunkt unabhängig von der Verblindung auf die gleiche Weise erhoben wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.7.1.1 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-48: Ergebnisse für ‚Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt**	
Behandlungsgruppe	**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten (N)	34	18
TIA n (%[1])	0 (0)	1 (5,6)
zerebrovaskuläres Ereignis in den ersten 18 Monaten der Studie n (%[1]) [95 %-KI]	0 (0,0) [0,0, 0,0]	1 (5,6) [0,1, 27,3]
RR [95 %-KI]	N/A	
OR [95 %-KI]	N/A	
ARR [95 %-KI]	-0,06 [-0,16, 0,05]	
p-Wert[2]	0,3462	

Der kombinierter Endpunkt umfasst nur Patienten, die ein zerebrovaskuläres Ereignis hatten. Ein Patient konnte auch mehr als eines dieser Ereignisse haben, wurde jedoch nur einmal gezählt.

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis

[1] Prozentangaben basieren auf der mITT-Population

[2] Exakter Fisher-Test

Quelle: [57; 60]

In der Migalastat-Gruppe hatte kein Patient ein zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der 18 Monate der Studienphase. In der ERT-Gruppe war 1 Patient (5,6 %) davon betroffen. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar (p = 0,3462).

4.3.1.3.1.8 ECHO-Untersuchungen (LVMi)

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)'

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Im natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry steigt der LVMi zunehmend an, wenn Patienten unbehandelt bleiben [6; 7] Zur genauen Vorgehensweise bei ECHO-Untersuchungen während der Studien wurde in allen Prüfzentren ein Manual zur Verfügung gestellt, das u.a. die folgenden Durchführungsanforderungen stellt: Die echokardiographischen Untersuchungen werden möglichst immer von einem Sonographen und stets mit denselben Gerätschaften nach den Vorgaben der *American Society of Echocardiography* durchgeführt. Vorbereitung: Zu Beginn der Untersuchung liegt der Patient auf der linken Seite; falls dies nicht möglich ist, kann er auf dem Rücken liegen. Herzfrequenz und Blutdruck werden erfasst. Die Größe und das Gewicht werden aufgenommen, um die Körperoberfläche zu bestimmen. Die EKG-Ableitungen sollen so angebracht werden, dass ein stabiles EKG-Signal ermittelt werden kann und der QRS-Komplex erkennbar ist. Die folgenden Ansichten werden aufgenommen: • parasternale lange Achse (PLAX) • parasternale kurze Achse (PSAX) • apikaler Blick • apikaler 4-Kammer-Blick mit gepulstem Wellen-Doppler des Mitraleinflusses und Doppler Tissue Imaging (DTI; Gewebe-Doppler-Bildgebung) Die Aufnahmen der Untersuchungen werden auf einem Datenträger an ein externes Untersuchungslabor versendet, das verblindet eine Auswertung vornimmt. Ausgewertet werden u. a. die Veränderungen in der Linksherzhypertrophie in g/m^2 von Baseline über den Studienverlauf. Dabei wurden die Patienten nach folgenden Schweregraden eingeteilt: • normal: 43–95 (Frauen), 49–115 (Männer); • leicht verändert: 96–108 (Frauen), 116–131 (Männer); • moderat verändert: 109–121 (Frauen), 132–148 (Männer); • ernsthaft verändert: ≥ 122 (Frauen), ≥ 149 (Männer).
Studie 011	Die Untersuchungen wurden vier Tage vor der Randomisierung und nach 6 und 12 Monaten durchgeführt. Die Auswertung nach 24 Monaten beruht auf einer Messung, die in Monat 24 stattfand. Dies war gleichzeitig das Ende der OLE von 011 und der Beginn der Extensionsstudie 041.
Studie 012	Die Untersuchungen wurden zur Baseline sowie nach 6, 12 und 18 Monaten (Studienende) durchgeführt.
Quelle: [55; 57; 63]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung der Auswerter, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-51: Ergebnisse für ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)' aus Studie 011 (Phase 1 und 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**ECHO-Untersuchungen (LVMi)**		
Phase 1 Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**Placebo**
Anzahl der Patienten	N	28	22
LVMi (g/m^2) zu Baseline	n	25	19
	MW (SD)	93,310 (29,6867)	101,832 (35,6931)
Monat 6	n	27	18
	MW (SD)	92,896 (29,2462)	99,938 (37,9721)
Veränderung von Baseline bis Monat 6	n	25	16
	MW (SD)	0,785 (8,1503)	-1,461 (6,5873)
	LS MW (SE)	0,802 (1,5438)	-1,486 (1,9345)
	Differenz der LS MW [95 %-KI]	2,288 [-2,749, 7,325]	
	p-Wert	0,3636	
Phase 2 Behandlungsgruppe		**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
Anzahl der Patienten	N	27	20
LVMI (g/m^2) zu Baseline	n	24	17
	MW (SD)	93,975 (30,1347)	104,049 (37,1864)
Monat 12	n	23	16
	MW (SD)	87,350 (25,9311)	108,184 (50,6628)
Veränderung von Baseline bis Monat 12	n	21	15
	MW (SD)	-1,761 (11,8813)	3,933 (19,1728)
	Differenz der MW [95 %-KI]	-5,69 [-17,296, 5,908]	

N = Anzahl der Patienten in der Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler
Quelle: [55] Tabellen 14.2.9.2-1 und 14.2.9.2-2 & [60]

Nach 6 Monaten Behandlung konnten keine wesentlichen Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Dieses Ergebnis war erwartet, aufgrund der für

diesen Endpunkt relativ kurzen Behandlungszeit. Die Veränderung in g/m^2 lag für Migalastat-Patienten bei 0,802 und für Placebo-Patienten bei -1,486 (p = 0,3636; 95 %-KI [-2,749, 7,325]). Die Veränderung in g/m^2 von Baseline bis Monat 12 betrug für Migalastat-Patienten -1,761 und für Placebo-Patienten 3,933. (Tabelle 4-51)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten mit *amenable* Mutationen	**Statistik**	**Baseline (g/m^2)**	**Veränderung von Baseline bis Monat 18/24[1]**
Total	n	44	27
	MW ± SD (% der Patienten mit abnormalen Werten)	96,5 ± 32,9 (27 %)	
	MW (SD) [95 %-KI]		-7,7(19,4174) [-15,4, -0,01][2]
LVH zu Baseline	n	11	8
	MW ± SD (% der Patienten mit abnormalen Werten)	138,9 ± 37,1 (100 %)	
	MW (SD) [95 %-KI]		-18,6 (23,4822) [-38,2, 1,04]

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie

[1] Die Baseline-Werte für Patienten, die in Phase 1 Placebo erhielten, wurden als 18-Monatswerte bezeichnet. Die 24-Monatswerte entsprechen den Patienten, die schon seit Beginn der Studie 011 Migalastat bekamen.

[2] statistisch signifikanter Unterschied von Baseline basierend auf dem 95 %-KI

Quelle: [45] Tabelle 11

Von Baseline bis Monat 18 (für Placebo-Patienten in Phase 1) bzw. 24 (für Migalastat Patienten) kann ein signifikanter Unterschied für die mittlere Veränderung des LVMi von -7,7 g/m^2 beobachtet werden [95 %-KI -15,4, -0,01]. Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie weisen eine Veränderung von -18,6 g/m^2 [95 %-KI 38,2, 1,04] auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass Migalastat den LVMi in allen ERT-naiven Patienten inklusive derer, die schon eine LVH aufweisen, reduzieren kann.

4.3.1.3.1.8.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-53: Ergebnisse für ECHO-Untersuchungen (LVMi) aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**ECHO-Untersuchungen (LVMi)**		
Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten	N	34	18
LVMi (g/m^2) zu Baseline	n	33	16
	MW (SD)	95,296 (22,7527)	92,900 (25,6694)
Monat 18	n	32	13
	MW (SD)	89,434 (22,7738)	90,611 (36,6584)
Veränderung von Baseline bis Monat 18	n	31	13
	MW (SD)	-6,578 (12,0817)	-2,015 (14,8569)
	[95 %-KI][1]	[-11,010, -2,146]	[-10,993, 6,963]
	p-Wert	0,0206	0,8518
	Differenz der MW [95 %-KI]	-4,423 [-14,533, 5,686]	
	p-Wert	0,3683	
Veränderung von Baseline bis Monat 18 von Patienten mit LVH			
Männer	n	13	6
	MW (SD)	-9,415 (12,6103)	4,050 (18,4977)
	[95 %-KI][1]	[-17,036, -1,795]	[-15,362, 23,462]
Frauen	n	18	7
	MW (SD)	-4,529 (11,6077)	-7,213 (9,3814)
	[95 %-KI][1]	[-10,301, 1,244]	[-15,889, 1,463]
Patienten mit verändertem LVMi[2] von Monat 18 zu Baseline	n	13	5
	MW (SD)	-8,406 (10.6704)	4,496 (20,4531)
	LS MW[3] (SE)	-6,563 (4,1887)	3,862 (6,6877)
	[95 %-KI][3]	[-15,689, 2,564]	[-10,710, 18,433]
	Differenz des LS MW	-10,425	
	[95 %-KI][4]	[-28,864, 8,015]	
	p-Wert[4]	0,2416	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Auswertung, MW = Mittelwert, LS MW = Least Squares-Mittelwert, [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie (Frauen > 95 g/m^2 und Männer > 115 g/m^2), N/A = not available (nicht verfügbar)

[1] Das 95 %-KI basiert auf dem MW

[2] Nur Patienten dargestellt, die sowohl eine Baseline als auch eine 18-Monats-Messung hatten

[3] LS MW und KI basieren auf einem ANCOVA Modell, welches Behandlungsgruppe, Baseline LVMi, Geschlecht, Alter und Baseline 24-h Urin als Stratifikationsfaktoren enthält

[4] Kalkulation für p-Wert und KI auf der Differenz des LS MW

Da die Baseline-Messung innerhalb von mehreren Tagen stattfinden konnte, war es möglich, dass die ECHO-Untersuchung nach Einnahme der ersten Studienmedikation durchgeführt wurde. Daher waren die Baseline-Werte diejenigen Werte, die bei der letzten Visite vor Einnahme der Studienmedikation gemessen wurden.

Quelle: [57] Tabelle 11.13 und 11.14 & [60]

Der mittlere LVMi zu Baseline LVMi betrug 95,296 g/m^2 in der Migalastat-Gruppe und 92,900 g/m^2 in der ERT-Gruppe. Der LVMi verringerte sich signifikant von Baseline bis 18 Monate in der Migalastat-Gruppe (mittlere Veränderung -6,578 g/m^2; [95 %-KI -11,010, -2,146], p = 0,0206) und blieb in der ERT-Gruppe nahezu unverändert (mittlere Veränderung -2,015 g/m^2,95 %-KI [-10,993, 6,963] p = 0,8518).

Werden nur Patienten mit LVH berücksichtigt, zeigt sich hier ein differenziertes Bild. Während der durchschnittliche MW in der Migalastat-Gruppe ebenfalls sinkt (-8,406 g/m^2; 95 %-KI [-15,689, 2,564]), ist für die ERT-Gruppe ein Anstieg zu verzeichnen (4,496 g/m^2; 95 %-KI [-10,710, 18,433]). Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant (95 %-KI [-28,864, 8,015] p = 0,2416).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In einer gepoolten Analyse für alle Patienten wird der Effekt von Migalastat auf den LVMi deutlich, welcher sich im Gegensatz zu ERT-Patienten signifikant reduziert (95 %-KI [-13,2, -4,2]) vor allem bei Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie zu Studienbeginn (95 %-KI [-20,6, -4,9]).

Tabelle 4-54: Gepoolte Analyse LVMi (gepoolte Snalyse von Studie 011 und 012)

Rate der Veränderung in g/m^2		
	Migalastat	**ERT**
Alle randomisierten *amenable* Patienten	N = 41	N = 12[a]
MW (SD) [95 %-KI]	-8,7 (14,2381) [-13,2, -4,2][b]	-2,8 (15,2586) [-12,5, 6,9]
Differenz der MW [95 %-KI]	-6,0 [-15,5, 3,6]	
Patienten mit LVH zu Studienbeginn	N = 15	N = 4
MW (SD) [95 %-KI]	-12,8 (14,1589) [-20,6, -4,9] [b]	3,9 (23,5627) [-33,6, 41,4]
Differenz der MW [95 %-KI]	-16,6 [-35,9, 2,6]	

MW = Mittelwert; [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall, ERT = Enzymersatztherapie, LVMi = linksventrikulärer Masseindex, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

[a] Es hatten 2 ERT Patienten, die die 18 monatige Studie beendeten, keine Baseline-Werte für LVMi

[b] statistisch signifikant bei fehlender Überlappung der Nullgrenze

Quelle: [45] Tabelle 25 & [60]

4.3.1.3.1.9 Krankheitsmarker Plasma-Lyso-Gb-3

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes ‚Plasma-Lyso-Gb-3 ‘

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Die Ermittlung des Biomarkers Lyso-Gb-3 (Plasma-Globotriaosylsphingosin) wurde in beiden Studien als sekundärer bzw. explorativer Endpunkt während des Studienverlaufs hinzugefügt. Für die Erfassung wurden die Blutproben genutzt, welche für die Iohexol-Bestimmung entnommen wurden. Die Patienten hatten zu Studienbeginn die Wahl, ob sie ihre Blutproben aufbewahren möchten. Diesem Verfahren hat die Mehrzahl der Patienten in beiden Studien zugestimmt, weshalb dieser Parameter in den vorliegenden Blutproben bestimmt werden konnte. Folgendes Vorgehen wurde festgelegt: Die Proben wurden von einem Wissenschaftler, der bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet war, für die Analyse vorbereitet und erhielten neue Kennzahlen. Die Untersuchungen wurden in den Laboratorien von Amicus von unabhängigem Laborpersonal durchgeführt, welches wiederum verblindet gegenüber der Behandlung, des Patienten und des Entnahmezeitpunktes war. Die Analyse erfolgte mittels Flüssigchromatographie und Massenspektroskopie. Die Ergebnisse wurden berichtet und verschlossen, bevor sie den Patienten zugeordnet wurden.
Studie 011	Die Untersuchungen wurden mit Blutproben der Baseline sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten (Studienende) durchgeführt.
Studie 012	Die Untersuchungen wurden mit Blutproben der Baseline sowie nach 6, 12 und 18 Monaten (Studienende) durchgeführt.
Quelle: [55; 57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Studie 012	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ‚Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 ' wurde erst im Studienverlauf definiert und hinzugefügt. Bei dieser Bestimmung handelt es sich um einen relativ neuen Krankheitsmarker, der erst 2008 von Aerts *et al*. spezifisch für Morbus Fabry beschrieben wurde. Die Tatsache, dass dieser Endpunkt nicht im Protokoll prädefiniert war, wirkt sich nur sehr unwahrscheinlich in Form einer relevanten Verzerrung auf die Ergebnisse aus. Als Laborparameter ist für den Gehalt an Plasma-Lyso-Gb-3 im Blut der Studienteilnehmer kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird daher für beide Studien als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.9.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-57: Ergebnisse für ‚Plasma-Lyso-Gb-3 ‘ aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Plasma-Lyso-Gb-3**		
Phase 1 Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**Placebo**
Anzahl der Patienten in der Population	N	18	13
Plasma Lyso-Gb-3 (nmol/l) Baseline	n	18	13
	MW (SD)	47,27 (62,166)	41,85 (39,144)
Monat 6	n	18	13
	MW (SD)	36,05 (45,938)	42,42 (43,050)
#Veränderung seit Baseline	n	18	13
	MW (SD)	-11,22 (20,196)	0,58 (8,548)
	LS MW[1] (SE)	-10,58 (2,2919)	0,83 (2,7044)
	[95 %-KI]	[-15,29, -5,88]	[-4,72, 6,38]
	p-Wert	< 0,0001	0,7612
	Differenz der LS MW [1] (Migalastat - Placebo)	-11,4	
	[95 %-KI]	[-18,7, -4,1]	
	p-Wert[1]	0,0033**	
Phase 2 Behandlungsgruppe		**Placebo-Migalastat**	
Anzahl der Patienten in der Population	N	13	
Lyso-Gb-3 (nmol/l) Phase 1 Veränderung von Baseline bis Monat 6	n	13	
	MW (SD)	0,58 (8,548)	
Phase 2 Veränderung von Monat 6 bis Monat 12	n	13	
	MW (SD)	-15,49 (22,199)	
Phase 2 Veränderung minus Phase 1 Veränderung	n	13	
	MW (SD)	-16,06 (28,12)	
	[95 %-KI]	[-33,06, 0,93]	
	p-Wert[2]	0,0105*	

N = Patienten in der Population (Für die Erfassung wurden die Blutproben genutzt, welche für die Iohexol-Bestimmung entnommen wurden. Plasma-Lyso-Gb-3 wurde nur bei Patienten bestimmt, für die Proben verfügbar waren und die der Analyse zugestimmt hatten.), n = Patienten in der Analyse, KI = Konfidenzintervall;

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall, LS MW = Least Squares-Mittelwert, Lyso-Gb-3 = Globotriaosylsphingosin

* Signifikanzlevel bei 0,050

2 Patienten wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. (1 weibliche Patientin wegen biologisch nicht plausibler Baseline-Werte für eine Frau und 1Patient wegen des Vorliegens einer non-*amenable* Mutation)

[1] Daten wurden mittels ANCOVA analysiert

[2] p-Wert aus dem Wilcoxon Signed Rank Test

Quelle: [55] Tabellen 11.20 und 11.21 & [60]

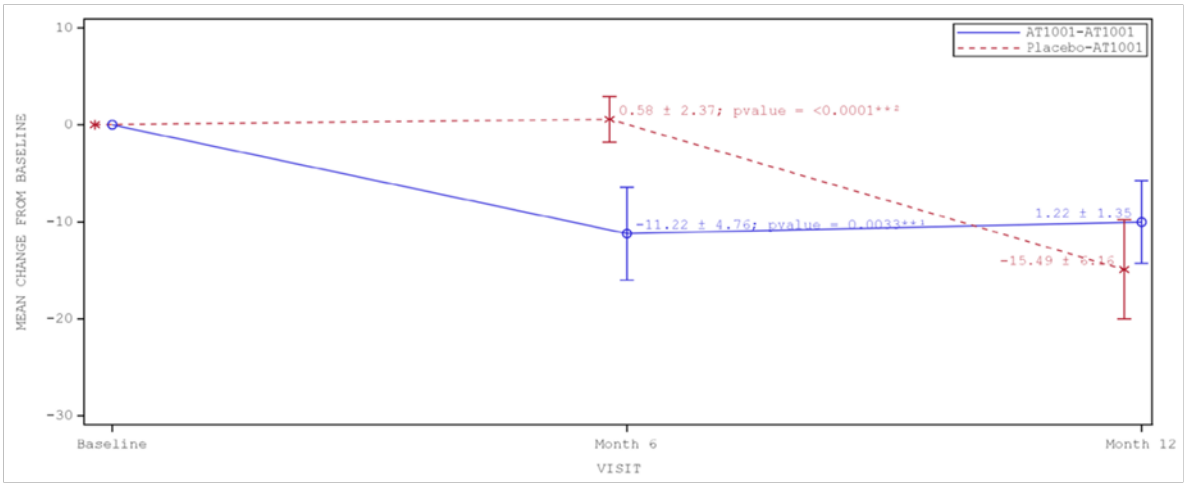
Die Studienergebnisse zeigen für den Endpunkt Plasma-Lyso-Gb-3 einen signifikanten Vorteil von Migalastat gegenüber Placebo.

In den ersten 6 Monaten der Studie zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme des Plasma-Lyso-Gb-3 bei den Patienten der Migalastat-Gruppe um -10,58 nmol/l (95 %-KI [-15,29, -5,88] p < 0,0001). In der Placebo-Gruppe beträgt die Veränderung von Baseline bis Monat 6 0,83 nmol/l, was einer leichten Zunahme an Plasma-Lyso-Gb-3 entspricht (95 %-KI [-4,72, 6,38] p = 0,7612). Die Differenz der geschätzten Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen beträgt -11,4 nmol/l. Gegenüber Placebo zeigt sich eine signifikante Reduktion von Lyso-Gb-3 im Plasma (95 %-KI [-18,7, -4,1] p = 0,0033).

Für Patienten, die in Phase 2 der Studie von Placebo zu Migalastat wechselten, verringerte sich die Menge an Plasma-Lyso-Gb-3 in der Zeit zwischen dem 6. und dem 12. Studienmonat im Mittel um -15,46 nmol/l. Ein statistisch signifikanter Rückgang des Plasma-Lyso-Gb-3 zeigt sich in der ANCOVA Analyse bei dem Vergleich der Daten von Phase 1 und 2. Die mittlere Differenz der Veränderungen beträgt -16,06 nmol/l (95 %-KI [-33,06, 0,93] p = 0,0105).

Für Patienten, die in Phase 1 Migalastat erhielten und dies auch in Phase 2 weiter einnahmen, blieb der Spiegel an Plasma-Lyso-Gb-3 konstant erniedrigt (
Abbildung 4-8).

Abbildung 4-8: Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 von Baseline bis Monat 6 und von Monat 6 bis Monat 12



AT1001 = Migalastat

* Signifikanzlevel bei 0,050 ** Signifikanzlevel bei 0,010

[1]ANCOVA Vergleich von Migalastat und Placebo in Phase 1.

[2] ANCOVA Vergleich der Veränderung von Monat 6–12 mit Veränderung von Baseline bis Monat 6 für Patienten, die von Placebo zu Migalastat wechselten.

Plasma-Lyso-Gb-3 wurde nur für Patienten bestimmt, für die Proben verfügbar waren.

Patienten 1101-008 und 4001-010 wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Patient 1101-008 wurde ausgeschlossen, weil die Baseline-Werte für eine Frau biologisch nicht plausibel waren: Patient 4001-010 wurde ausgeschlossen, weil eine non-*amenable* Mutation vorlag.

Fehlerbalken sind SEM = Standardfehler des Mittelwertes (*Standard Error of Mean*).

Quelle: [55] Abbildung 11.2

4.3.1.3.1.9.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-58: Ergebnisse für ‚Plasma-Lyso-Gb-3 ‘ aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**Plasma-Lyso-Gb-3**		
Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten in der Population	N	34	18
Plasma Lyso-Gb-3 (nmol/l) Baseline	n	32	17
	MW (SD)	9,064 (10,8271)	17,648 (20,7824)
Monat 6	n	31	17
	MW (SD)	10,541 (15,3950)	16,208 (18,4692)
Veränderung seit Baseline bis Monat 6	n	31	17
	MW (SD)	1,733 (4,9265)	-1,439 (3,2376)
Monat 12	n	32	17
	MW (SD)	10,986 (14,4289)	16,637 (18,4863)
Veränderung seit Baseline bis Monat 12	n	32	17
	MW (SD)	1,922 (4,3255)	-1,011 (3,6508)

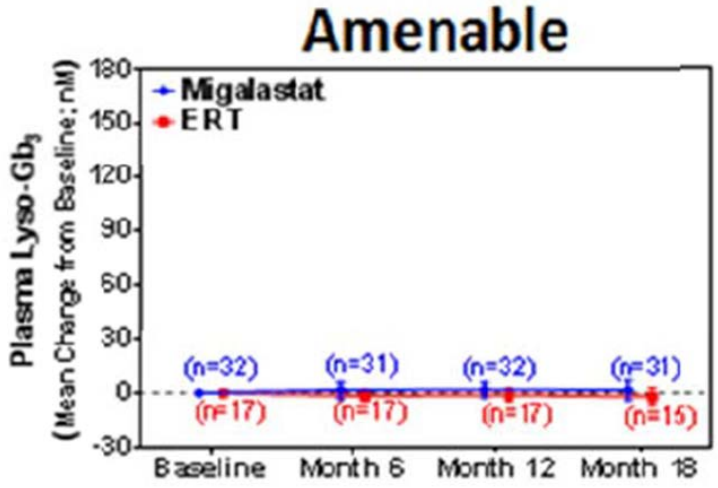
Monat 18	n	31	15
	MW (SD)	11,024 (15,5978)	15,864 (18,6469)
Veränderung seit Baseline bis Monat 18	n	31	15
	MW (SD)	1,728 (5,5332)	-1,926 (4,8872)
	[95 %-KI][1]	[-0,301, 3,758]	[-4,632, 0,781]
	p-Wert	0,0923	0,1492

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung
[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall, Lyso-Gb-3 = Globotriaosylsphingosin
[1] KI basiert auf den Mittelwerten
Quelle: [57] Tabelle 14.2.10.1.1-1

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie 011 waren die Patienten der Studie 012 alle unter ERT, als sie die Einnahme der Studienmedikation begannen. Das heißt, sie hatten schon zu Beginn der Messungen keine erhöhten Mengen an Plasma-Lyso-Gb-3, weil dieser Marker unter ERT im Gegensatz zu unbehandelten Fabry-Patienten nicht ansteigt.

Die Menge an Plasma-Lyso-Gb-3 zeigte sich stabil niedrig bei Patienten mit *amenable* Mutationen, die Migalastat erhielten. Es gibt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 4-9).

Abbildung 4-9: Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 bei Patienten der Studie 012 unter Migalastat oder ERT



Quelle [57] Abbildung 11.4

4.3.1.3.1.10 α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen

Tabelle 4-59: Operationalisierung von ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen'

Studie	Operationalisierung
011 und 012	Für den Endpunkt α-GAL A-Aktivität wurden nur männliche Patienten ausgewertet. Da Frauen heterozygote Mutationsträger sind, hängt die α-GAL A-Aktivität bei ihnen davon ab, zu welchem Anteil Leukozyten mit Mutation in den Proben enthalten sind. Das tatsächliche Level der Aktivität kann daher mit dem Test nicht exakt bestimmt werden.
011	Die α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen wurden zu den folgenden Zeitpunkten bestimmt: Monat 1 (Baseline), 3, 6, 7, 9, 12, 18 und 24 (Extensionsphase). Veränderungen zu jedem Zeitpunkt wurden aufgenommen. Dargestellt sind für Phase 2 die Veränderungen seit Baseline und seit Monat 6. Diese wurden innerhalb der Behandlungsgruppe zusammengefasst, die in Phase 1 gebildet wurde. Die OLE-Phase ist für diesen Endpunkt nicht dargestellt, weil hieraus kein zusätzlicher Informationsgewinn resultiert.
012	Die α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen wurde zu jedem Visite-Zeitpunkt außer an Visite 1 und 14 gemessen.
Quellen: [55; 57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen' in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Es wurde für diesen Endpunkt nur die Subgruppe Männer ausgewertet. Aufgrund der chromosomalen Voraussetzungen liefert dieser Test nur bei Männern aussagekräftige Ergebnisse. Es wurden jeweils alle Männer der *amenable* Population einbezogen, für die Messwerte vorlagen. Als Laborparameter, der immer auf dieselbe Weise erhoben wurde, ist eine Verzerrung der Ergebnisse selbst bei offenem Studiendesign nicht wahrscheinlich. Die

Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.10.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-61: Ergebnisse für ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen**			
		Behandlungsgruppe		
Parameter	**Statistik**	**Migalastat-Migalastat[1]**	**Placebo-Migalastat**	**Total**
Anzahl der Patienten in der Phase 2 Population (nur Männer)	N	7	9	16
α-GAL A-Aktivität (nmol/h/mg) Baseline	n	6	9	15
	MW (SD)	0,255 (0,2795)	0,513 (0,4981)	0,410 (0,4323)
Monat 6	n	7	9	16
	MW (SD)	3,951 (4,5405)	0,411 (0,3200)	1,960 (3,4046)
Veränderung von Baseline bis Monat 6	n	6	9	15
	MW (SD)	2,447 (3,1842)	-0,102 (0,3556)	0,917 (2,3160)
	[95 %-KI]	[-0,895, 5,788]	[-0,376, 0,171]	
	p-Wert	0,1186	0,4136	
	Differenz der MW	2,549		
	[95 %-KI]	[0,278, 4,820]		
	p-Wert	0,0000		
Monat 7	n	7	8	15
	MW (SD)	3,857 (4,2389)	3,875 (3,7884)	3,867 (3,8570)
Veränderung von Monat 6–7	n	7	8	15
	MW (SD)	-0,094 (1,4810)	3,503 (3,6446)	1,824 (3,3214)
Monat 12	n	5	9	14
	MW (SD)	4,870 (6,3637)	4,013 (3,6768)	4,319 (4,5784)
Veränderung von Baseline bis Monat 12	n	4	9	13
	MW (SD)	2,123 (3,1099)	3,500 (3,2516)	3,077 (3,1468)
Veränderung von Monat 6–12	n	5	9	14

Studie 011	**α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen**			
		Behandlungsgruppe		
Parameter	**Statistik**	**Migalastat-Migalastat[1]**	**Placebo-Migalastat**	**Total**
	MW (SD)	1,176 (2,1582)	3,602 (3,5439)	2,736 (3,2584)
	[95 %-KI]	[-1,504, 3,856]	[0,878, 6,326]	
	p-Wert	0,2900	0,0158	

[1] Ein Patient aus der Migalastat-Migalastat-Gruppe wurde aufgrund von biologisch nicht plausiblen Werten der Baseline-Aktivität ausgeschlossen.

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Quelle: [55] Tabelle 11.38 & [60]

Die Ausgangssituation im Hinblick auf die α-GAL A-Aktivität ist für beide Gruppen mit 0,255 nmol/h/mg zu 0,513 nmol/h/mg ähnlich. Während dieser Wert unter Placebo sogar noch weiter sinkt, kann für die Migalastat-Gruppe ein Anstieg der Aktivität um 2,447 nmol/h/mg verzeichnet werden. Ein Wechsel von Placebo zu Migalastat in Monat 7 führt direkt zu einem Anstieg der Aktivität um 3,503 nmol/h/mg im Mittel. Diese Veränderungen sind nicht signifikant.

Dieser Effekt lässt sich auch an der Änderung von Monat 6–12 dieser Behandlungsgruppe mit einer mittleren Änderung von 3,602 nmol/h/mg verdeutlichen. Dies zeigt, dass die Enzymaktivität sofort nach Umstellung von Placebo auf Migalastat ansteigt und dauerhaft erhalten bleibt.

4.3.1.3.1.10.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-62: Ergebnisse für ‚α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen**		
Parameter	**Statistik**	**Behandlungsgruppe**	
		Migalastat	**ERT**
Anzahl der Patienten in der mITT Population	N (Total) N (Männer)	34 14	18 8
α-GAL A-Aktivität (nmol/h/mg) Baseline	n	14	8
	MW (SD)	2,856 (3,3815)	1,139 (2,2681)
Monat 18	n	14	7
	MW (SD)	8,249 (7,3289)	0,796 (1,0331)
Veränderung von Baseline bis Monat 18	n	14	7
	MW (SD)	5,393 (4,5975)	-0,437 (1,4295)
	[95 %-KI][1]	[2,738, 8,047]	[-1,759, 0,885]
	p-Wert	0,0007	0,4494
	Differenz der MW	5,830	
	[95 %-KI]	[2,064, 9,596]	
	p-Wert	0,0090	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung
[1] basiert auf dem MW
Quelle: [57] Tabelle 11.15 & [60]

Es lässt sich ein signifikanter Anstieg der Enzymaktivität in weißen Blutzellen für die Migalastat-Patienten nachweisen. Die mittlere Veränderung innerhalb der Studienzeit beträgt für diese Gruppe 5,393 nmol/h/mg (95 %-KI [2,738, 8,047] p = 0,0007). Bei Patienten unter ERT kann kein Anstieg der Enzymaktivität festgestellt werden, sondern eher im Gegenteil eine leichte Abnahme mit -0,437 nmol/h/mg im Mittel. Dieser Effekt ist nicht signifikant (95 %-KI [-1,759, 0,885] p = 0,4494). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist mit 5,830 nmol/h/mg statistisch signifikant (95 %-KI [2,064, 9,596] p = 0,0090).

4.3.1.3.1.11 Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-Short Form (BPI-SF)

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunktes ‚Schmerzerleben mittels BPI-SF'

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Der BPI-SF, Schweregrad-Komponente, umfasst vier Fragen zur Schmerzintensität (die stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden, die geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden, der durchschnittliche Schmerz und aktuell bestehende Schmerzen), zwei Fragen zum Analgetikagebrauch und sieben Fragen zur Einschränkung des Alltags durch Schmerzen und Schmerzinterferenz. Zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet der BPI-SF eine 11-stufige numerische Skala mit Werten von Null (0) bis Zehn (10). Eine Null bedeutet „Keine Schmerzen" eine Zehn „Stärkste vorstellbare Schmerzen". Die Patienten haben den Fragebogen selbst ausgefüllt. Die Ergebnisse werden in einem Composite Score aus den vier Fragen zur Schmerzintensität dargestellt, d. h. der Durchschnittswert dieser Skalen wird ermittelt und angegeben, wenn Ergebnisse von mindestens zwei der vier Fragen vorliegen.
Studie 011	Der Fragebogen wurde zur Baseline, nach 6, 12, 18 und 24 Monaten ausgefüllt.
Studie 012	Der Fragebogen wurde zur Baseline und nach 6, 12 und 18 Monaten (Studienende) ausgefüllt.
Quelle: [55; 57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie 011 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie 012 ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse

eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher für Studie 012 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.11.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-65: Ergebnisse für **‚**Schmerzerleben mittels BPI-SF**‘** aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Schmerzerleben mittels BPI-SF (Composite-Score)**		
Phase 1 Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**Placebo**
Anzahl der Patienten in der Population	N	28	22
BPI Composite Score zu Baseline	n	27	22
	MW (SD)	1,685 (1,8300)	2,170 (2,2379)
	[95 %-KI]	[0,961, 2,409]	[1,178, 3,163]
BPI Composite Score in Monat 6	n	28	20
	MW (SD)	2,205 (2,2832)	2,463 (2,1403)
Veränderung von Baseline bis Monat 6	n	27	20
	MW (SD)	0,602 (1,8440)	0,275 (1,9767)
	[95 %-KI]	[-0,128, 1,331]	[-0,650, 1,200]
	Differenz der LS MW	0,158	
	[95 %-KI]	[-0,918, 1,233]	
	p-Wert	0,7691	
Phase 2 Behandlungsgruppe		**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
Anzahl der Patienten in der Population	N	27	20
BPI Composite Score zu Baseline	n	26	20
	MW (SD)	1,673 (1,8658)	2,188 (2,2608)
	[95 %-KI]	[0,920, 2,426]	[1,129, 3,246]
BPI Composite Score in Monat 12	n	25	18
	MW (SD)	1,790 (2,1969)	1,917 (1,9666)
Veränderung von Baseline bis Monat 12	n	24	18
	MW (SD)	0,365 (1,1033)	-0,139 (1,6410)
	[95 %-KI]	[-0,101, 0,830]	[-0,955, 0,677]
	Differenz der LS MW	0,443	
	[95 %-KI]	[-0,425, 1,311]	

OLE Behandlungsgruppe		**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
Anzahl der Patienten in der Population	N	23	19
BPI Composite Score zu Baseline	n	22	19
	MW (SD)	1,489 (1,7139)	2,303 (2,2617)
	[95 %-KI]	[0,729, 2,249]	[1,213, 3,393]
BPI Composite Score in Monat 24	n	22	19
	MW (SD)	2,386 (2,4961)	2,000 (2,1032)
Veränderung von Baseline bis Monat 24	n	21	19
	MW (SD)	0,762 (1,9356)	-0,303 (1,5912)
	[95 %-KI]	[-0,119, 1,643]	[-1,070, 0,464]
	p-Wert	0,0864	0,4179

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, LS MW = Least Squares-Mittelwert, SD = Standardabweichung

[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

Höhere Werte stehen für eine schwerere Symptomatik

Quelle: [55] Tabellen 14.2.11.2b-1 & 14.2.11.2b-2 & [60]

Es waren keine signifikanten Veränderungen von Baseline bis zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb oder zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten.

4.3.1.3.1.11.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-66: Ergebnisse für ‚Schmerzerleben mittels BPI-SF' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**Schmerzerleben mittels BPI-SF (Composite-Score)**		
		Migalastat	**ERT**
Anzahl der Patienten in der mITT Population	N	34	18
BPI Composite Score zu Baseline	n	34	17
	MW (SD)	1,29 (1,791)	2,12 (2,93)
BPI Composite Score zu Monat 6	n	33	18
	MW (SD)	1,10 (2,045)	1,93 (1,704)
Veränderung von Baseline bis Monat 6	n	33	17
	MW (SD)	-0,14 (1,670)	-0,13 (1,668)
BPI Composite Score zu Monat 12	n	32	17
	MW (SD)	1,34 (1,680)	2,03 (1,688)
Veränderung von Baseline bis Monat 12	n	32	16
	MW (SD)	0,25 (1,596)	-0,05 (2,066)
BPI Composite Score zu Monat 18	n	34	17
	MW (SD)	1,44 (2,219)	1,93 (1,505)
Veränderung von Baseline bis Monat 18	n	34	17
	MW (SD)	0,15 (2,065)	-0,19 (1,527)
	[95 %-KI][1]	[-0,566, 0,875]	[-0,976, 0,594]
	p-Wert	0,6657	0,6128
	Differenz der LS MW	-0,025	
	[95 %-KI]	[-1,067, 1,017]	
	p-Wert	0,9622	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, LS MW = Least Squares-Mittelwert, SD = Standardabweichung

[1] basiert auf dem MW

Quelle: [57] Tabelle 14.2.9.2.1-1 & [60]

Dier Werte des BPI-SF-Fragebogens blieben über die 18 Monate Studiendauer relativ konstant. Zu keinem Zeitpunkt konnte eine signifikante Änderung beobachtet werden (Tabelle 4-66).

4.3.1.3.1.12 Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRS – Studie 011

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunktes ‚gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS'

Studie	Operationalisierung
Studie 011	Der GSRS Fragebogen (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*) ist ein krankheitsspezifisches Instrument, das entwickelt und validiert wurde, um die typischen Symptome gastrointestinaler Störungen zu erfassen [36]. Anhand von 15 Fragen werden Empfindungen zu den folgenden Symptomen abgefragt: • abdominale Schmerzen (sowie schmerzhafte Hungergefühle, Übelkeit) • Reflux (Sodbrennen und saures Aufstoßen) • Diarrhö (loser Stuhl und dringendes Bedürfnis zur Defäkation) • Verdauungsstörungen (Borborygmus, abdominale Distension, Aufstoßen, Flatulenzen) • Konstipation (Verstopfung, harter Stuhl, Gefühl der unvollständigen Entleerung) Für jede Frage wurde die zutreffende Antwort auf einer 7-stufigen Likert-Skala angekreuzt. Der Fragebogen wurde von den Teilnehmern zur Baseline und in den Monaten 6, 12, 18 und 24 ausgefüllt. Dargestellt werden die durchschnittlichen Veränderungen der Symptomskalen für alle Patienten und Ergebnisse einer *post-hoc*-Analyse von den Teilnehmern, die zur Baseline Symptome aufwiesen.
Quelle: [55; 59]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie 011 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.12.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-69: Ergebnisse für ‚Subskala Diarrhö des GSRS' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Veränderung seit Baseline in der GSRS Subskala für Diarrhö**		
Behandlungsgruppe Phase 1		**Migalastat**	**Placebo**
Baseline	n	28	22
	MW (SD)	2,3 (1,61)	2,1 (1,47)
Monat 6	n	28	19
	MW (SD)	2,0 (1,40)	2,4 (1,71)
Veränderung Baseline bis Monat 6	n	28	19
	MW (SD)	-0,3 (0,86)	0,2 (0,75)
	LS MW[1] (SE)	-0,3 (0,14)	0,2 (0,18)
	[95 %-KI]	[-0,6, -0,0]	[-0,2, 0,5]
	Differenz der LS MW	-0,5	
	[95 %-KI]	[-1,0, -0,1]	
	p-Wert[1]	0,0264*	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, LS MW = Least Squares-Mittelwert, [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall, SE = Standardfehler

[1]p-Wert/LS MW aus ANCOVA Vergleich der verschiedenen LS MW

Signifikanzlevel 0,05

Höhere Werte stehen für schwerere Symptome

Quelle: [55] Tabelle 11.32 &[60]

In der Population aller Patienten mit *amenable* Mutationen konnte in Phase 1 auf der Subskala für Diarrhö unter der Einnahme von Migalastat eine Verbesserung um -0,3 (LS MW) Punkte beobachtet werden, während der mittlere Wert in der Placebo-Gruppe um 0,2 Punkte stieg und damit eine leichte Verschlechterung anzeigt (Tabelle 4-70). Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,0264 statistisch signifikant (95 %-KI [-1,0, -0,1]).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für ‚Subskala Reflux des GSRS' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Veränderung seit Baseline in GSRS-Subskalen**		
Behandlungsgruppe Phase 1 **Patienten mit Symptomen zu Studienbeginn** **(= exklusive Patienten mit normalen Werten zu Baseline)**		**Migalastat**	**Placebo**
Subskala für Reflux			
Baseline	n	10	6
	MW (SD)	2,1 (1,13)	2,6 (1,28)
Monat 6	n	10	6
	MW (SD)	1,7 (0,47)	2,9 (1,46)
Veränderung Baseline bis Monat 6	n	10	6
	MW (SD)	-0,5 (1,12)	0,3 (1,78)
	LS MW[1] (SE)	-0,6 (0,33)	0,6 (0,43)
	[95 %-KI]	[-1,3, 0,1]	[-0,4, 1,5]
	Differenz der LS MW	-1,2	
	[95 %-KI]	[-2,4, -0,0]	
	p-Wert[1]	0,0465*	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, LS MW = Least Squares-Mittelwert, SE = Standardfehler, [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

[1]p-Wert/LS MW aus ANCOVA Vergleich der verschiedenen LS MW

Signifikanzlevel 0,05

Höhere Werte stehen für schwerere Symptome

Quelle: [55] Tabelle 14.2.12.1c-1 &[60]

In der Population aller Patienten mit *amenable* Mutationen, die zu Studienbeginn gastrointestinale Beschwerden aufwiesen, wird in Phase 1 auf der Subskala für Reflux eine Verbesserung verzeichnet. Die Migalastat-Patienten erlebten eine Verbesserung um -0,6 (LS MW) Punkte, während in der Placebo-Gruppe der mittlere Wert um 0,6 (LS MW) Punkte stieg und damit eine Verschlechterung bzgl. der Refluxsymptome bedeutet. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,0465 statistisch signifikant (95 %-KI [-2,4, -0,0]).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für ‚gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

GSRS Domäne	**Diarrhö**		**Reflux**		**Verdauungsstörung**		**Konstipation**		**abdominale Schmerzen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Durchschnittswerte zu Baseline										
alle Patienten	2,3	2,1	1,4	1,4	2,5	2,4	1,9	2,0	2,1	2,3
n	28	22	28	22	28	22	28	22	28	22
Patienten mit Symptomen zu Baseline	3,2	3,1	2,1	2,6	2,8	2,7	2,5	2,4	2,4	2,9
n	17	11	10	6	23	19	17	15	22	15
durchschnittliche Veränderung vom Ausgangswert bis zum 6 Monat (Phase 1, doppelt verblindet)										
alle Patienten	-0,3*	+0,2	-0,1	+0,2	-0,1	-0,1	+0,2	+0,1	0,1	-0,1
Patienten mit Symptomen zu Studienbeginn	-0,6	+0,2	-0,6*	+0,6	-0,2	-0,1	+0,2	+0,1	-0,1	-0,1
durchschnittliche Veränderung [95 %-KI] vom Ausgangswert (Migalastat) oder Monat 6 (Placebo) zum Monat 24 (OLE Migalastat Behandlung)										
alle Patienten MW (SD), [95 %-KI], p-Wert	-0,5 (1,22), [-0,9, -0,1], p = 0,0110 #		-0,2 [-0,5, 0,2]		-0,4 (1,10), [-0,7, -0,04], p = 0,0299 #		-0,4 [-0,7, 0,0]		-0,2 [-0,5, +0,1]	
n	40		40		40		40		40	
Patienten mit Symptomen zu Studienbeginn MW (SD), [95 %-KI], p-Wert	-0,1 (1,3), [-1,5, -0,4], p = 0,0013 #		-0,6 [-1,5, 0,2]		-0,5 (1,15) [-0,8, -0,06], p = 0,0242 #		-0,5 [-1,1, 0,0]		-0,2 [-0,6, 0,1]	
n	24		15		36		27		31	

OLE = Open-Label-Extension; Least Squares (LS) = Mittelwerte für Veränderung seit Baseline, n = Anzahl Patienten mit verfügbaren Daten; * $p \leq 0,05$ basierend auf ANCOVA; # statistisch signifikant basierend auf 95 %-KIs < 0 (Quelle: [60])

Quelle: [45]Tabelle 12, Originaltabellen: [55] 14.2.12.1b-1, 14.2.12.1b-3, 14.2.12.1c-1, und 14.2.12.1c-3.

Eine Betrachtung der Ergebnisse nach 6 Monaten Behandlung zeigt eine signifikante Verbesserung unter Migalastat für die Subskalen Diarrhö (alle Patienten) und Reflux (Patienten mit Symptomen zu Studienbeginn), während sich für Placebo-Patienten keine signifikanten Änderungen ergeben (vgl. Tabelle 4-69, Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71). Diese Daten sind die bisher einzigen Beobachtungen, die doppelblind- und Placebo-kontrolliert einen signifikanten Effekt auf gastrointestinale Symptome bei der Fabry-Erkrankung zeigen. Tabelle 4-70 zeigt zudem eine langfristige Verbesserung auf den Subskalen Diarrhö und Verdauungsstörungen. Statistisch signifikant verbesserten sich die Symptome Diarrhö um -0,5 Punkte (95 %-KI [-0,9, -0,1] p = 0,0110) und Verdauungsstörungen um -0,4 Punkte (95 %-KI [-0,7, -0,04] p = 0,0299) bei Studienteilnehmern mit Migalastat. Außerdem zeigt sich ein deutlicher Trend zur Verbesserung von Verstopfung an den Langzeitergebnissen (-0,4 Punkte (95 %-KI [-0,7, 0,0]).

4.3.1.3.1.13 Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunktes ‚Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2‘

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Beim SF-36v2 handelt es sich um ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Der Fragebogen enthält die acht Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Daraus werden zwei Summenskalen (körperliche Summenskala (PCS), mentale Summenskala (MCS) gebildet. Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Es wurde eine Auswertung der Subskalen des SF-36v2 durchgeführt, bei der Patienten mit normalen Werten zu Baseline (Score unter 45 [46]) ausgeschlossen wurden, um nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die schon eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität vor der Behandlung wahrnehmen.
Studie 011	Der Fragebogen wurde zur Baseline sowie in den Monaten 6, 12, 18 und 24 ausgefüllt. Die Ergebnisse werden für die 3 Phasen der Studie 011 (Phase 1 und 2 sowie OLE) als durchschnittliche Veränderung von Baseline bis zum Ende einer Phase (6, 12 oder 24 Monate) in den Summenskalen berichtet. Zusätzlich sind die kombinierten Veränderungen von 2 Subskalen für Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn schon eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen. Für diese Auswertung wurden alle Patienten mit normalen Werten im SF-36v2 ausgeschlossen.
Studie 012	Der Fragebogen wurde zur Baseline und nach 6, 12 und 18 Monaten ausgefüllt.
Quelle: [55; 57]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie 011 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie 012 ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher für Studie 012 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.13.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-74: Ergebnisse für **‚**Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2**‘** aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Lebensqualität mittels SF-36v2**		
Veränderung von Baseline–6 Monate			
Phase 1 Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**Placebo**
Anzahl der Patienten in der Population	N	28	22
PCS Baseline	n	28	22
	MW (SD)	47,645 (8,5183)	49,581 (10,5545)
PCS 6 Monate	n	28	20
	MW (SD)	47,840 (9,1674)	47,158 (9,2693)
Veränderung PCS von Baseline bis Monat 6	n	28	22
	MW (SD)	0,195 (5,2911)	-1,657 (6,3086)
	[95 %-KI]	[-1,856, 2,247]	[-0,4610, 1,296]
	p-Wert	0,8466	0,2547
	Differenz der LS MW	1,604	
	[95 %-KI]	[-1,601, 4,808]	
	p-Wert	0,3189	
MCS Baseline	n	28	22
	MW (SD)	46,404 (11,0436)	43,544 (14,3449)
MCS 6 Monate	n	28	20
	MW (SD)	45,718 (10,8562)	44,346 (10,3880)
Veränderung MCSvon Baseline bis Monat 6	n	28	20
	MW (SD)	-0,686 (11,3245)	2,059 (11,8797)
	[95 %-KI]	[-5,078, 3,705]	[-3,501, 7,618]
	p-Wert	0,7509	0,4479
	Differenz der LS MW	-0,427	
	[95 %-KI]	[-5,956, 5,102]	
	p-Wert	0,8770	
Veränderung von Baseline–12 Monate			
Phase 2 Behandlungsgruppe		**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**

Anzahl der Patienten in der Population	N	27	20
PCS Baseline	n	27	20
	MW (SD)	48,079 (8,3588)	48,815 (10,7568)
PCS 12 Monate	n	25	19
	MW (SD)	47,956 (8,3851)	46,510 (11,6715)
Veränderung PCS von Baseline bis Monat 12	n	25	19
	MW (SD)	-0,698 (7,1943)	-1,263 (9,6275)
	[95 %-KI]	[-3,667, 2,272]	[-5,903, 3,378]
	p-Wert	0,6322	0,5746
	Differenz der LS MW	0,849	
	[95 %-KI]	[-4,004, 5,702]	
MCS Baseline	n	27	20
	MW (SD)	46,657 (11,1712)	42,288 (14,4044)
MCS 12 Monate	n	25	19
	MW (SD)	48,330 (9,2248)	43,755 (11,1862)
Veränderung MCS von Baseline bis Monat 12	n	25	19
	MW (SD)	0,767 (9,8959)	0,886 (10,0256)
	[95 %-KI]	[-3,318, 4,852]	[-3,946, 5,718]
	p-Wert	0,7017	0,7047
	Differenz der LS MW	2,181	
	[95 %-KI]	[-2,733, 7,096]	
Veränderung von Baseline–24 Monate			
OLE Behandlungsgruppe		**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
Anzahl der Patienten in der Population	N	23	19
PCS Baseline	n	23	19
	MW (SD)	49,285 (8,2502)	47,773 (9,9609)
PCS 24 Monate	n	22	19
	MW (SD)	48,377 (8,2221)	48,083 (8,5943)
Veränderung PCS von Baseline bis Monat 24	n	22	19
	MW (SD)	-0,453 (7,9483)	0,310 (8,2442)
	[95 %-KI]	[-3,977, 3,071]	[-3,664, 4,284]
	p-Wert	0,7920	0,8716
	Differenz der LS MW	-0,267	

	[95 %-KI]	[-4,701, 4,167]	
MCS Baseline	n	22	19
	MW (SD)	46,942 (11,3880)	42,869 (14,5556)
MCS 24 Monate	n	22	19
	MW (SD)	44,719 (11,0812)	44,657 (10,1180)
Veränderung MCS von Baseline bis Monat 24	n	22	19
	MW (SD)	-1,941 (11,6786)	1,805 (10,5962)
	[95 %-KI]	[-7,119, 3,237]	[-3,302, 6,912]
	p-Wert	0,4444	0,4673
	Differenz der LS MW	-1,718	
	[95 %-KI]	[-7,403, 3,966]	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert; LS MW = Least Squares-Mittelwert, SD = Standardabweichung

Niedrigere Werte stehen für eine schwerere Symptomatik

Quelle: [55] Tabellen 14.2.10.3b-1, 14.2.10.3b-2 und 14.2.10.3b-3 & [60]

Nach 6 Monaten unter Migalastat konnte eine Verbesserung des PCS um 0,195 Punkte beobachtet werden, und für Placebo eine Verschlechterung von -1,657 Punkten. Für den MCS wurde in der Migalastat-Gruppe eine Veränderung von -0,686 Punkten und in der Placebo-Gruppe eine Veränderung von 2,059 Punkten gemessen. Nach 24 Monaten beträgt die Veränderung des PCS unter Migalastat -0,453 Punkte und die Veränderung des MCS -1,941 Punkte (Tabelle 4-74). Alle beobachteten Veränderungen waren nicht signifikant.

Es wurde eine Auswertung der Subskalen des SF-36v2 durchgeführt, bei der Patienten mit normalen Werten zu Baseline ausgeschlossen wurden, um nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die schon eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität vor der Behandlung wahrnehmen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für ‚Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2 für Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität zu Studienbeginn ' aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011		**Lebensqualität mittels SF-36v2 für Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität zu Studienbeginn**	
Veränderung von Baseline–24 Monate			
OLE Behandlungsgruppe		**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**
Anzahl der Patienten in der Population	N	23	19
Vitalität			
Baseline	n	6	8
	MW (SD)	30,315 (4,8802)	31,429 (4,8770)
24 Monate	n	6	8
	MW (SD)	36,257 (6,1621)	38,858 (8,0898)
Veränderung von Baseline–24 Monate	n	6	8
	MW (SD)	5,942 (7,5175)	7,429 (8,6994)
Veränderung von 6 Monate–24 Monate	n	6	8
	MW (SD)	-5,945 (6,7770)	2,599 (6,4403)
Kombinierte Veränderung für Vitalität (für Migalastat-Arm: Veränderung von Baseline –24 Monate, für Placebo-Arm: Veränderung von 6 Monate–24 Monate)	n	14	
	MW (SD)	4,031 (6,8569)	
	[95 %-KI]	[0,072, 7,990]	
Allgemeine Gesundheit			
Baseline	n	7	8
	MW (SD)	34,166 (3,4710)	32,679 (5,2916)
24 Monate	n	7	8
	MW (SD)	41,163 (6,4480)	38,266 (8,4697)
Veränderung von Baseline–24 Monate	n	7	8
	MW (SD)	6,997 (7,1977)	5,588 (6,5335)
Veränderung von 6 Monate–24 Monate	n	7	8
	MW (SD)	3,331 (7,2633)	2,375 (8,1463)
Kombinierte Veränderung für Allgemeine Gesundheit (für Migalastat-Arm: Veränderung von Baseline –24 Monate, für Placebo-Arm: Veränderung von 6 Monate–24 Monate)	n	15	
	MW (SD)	4,532 (7,8154)	
	[95 %-KI]	[0,204, 8,860]	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, [95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

Niedrigere Werte stehen für eine schwerere Symptomatik

Quelle: [55] Tabelle 14.2.10.2b-3

Für Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität zu Studienbeginn lässt sich nur in den beiden dargestellten Subskalen eine deutliche Verbesserung unter Migalastat-Therapie zeigen (Tabelle 4-75). Für die Vitalität spricht die Verbesserung im Mittel von 4,031 Punkten (95 %-KI [0,072, 7,990]) und die Allgemeine Gesundheit bewerteten die Patienten im Mittel um 4,5 Punkte besser (95 %-KI [0,204, 8,860]).

4.3.1.3.1.13.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-76: Ergebnisse für **‚**Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2**‘** aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012	**Lebensqualität mittels SF-36v2**		
Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten in der Population	N	34	18
Physische Komponente			
Baseline	n	34	18
	MW (SD)	47,81 (10,805)	40,45 (10,646)
6 Monate	n	33	17
	MW (SD)	49,95 (9,560)	40,90 (9,580)
Veränderung Baseline bis 6 Monate	n	33	16
	MW (SD)	1,42 (5,664)	0,06 (4,644)
12 Monate	n	28	16
	MW (SD)	50,00 (9,446)	41,95 (11,895)
Veränderung Baseline bis 12 Monate	n	28	14
	MW (SD)	1,14 (6,076)	0,73 (4,825)
18 Monate	n	31	17
	MW (SD)	48,49 (10,362)	39,66 (12,503)
Veränderung Baseline bis 18 Monate	n	31	16
	MW (SD)	0,96 (5,349)	-1,92 (8,918)
	[95 %-KI]	[-0,999, 2,925]	[-6,677, 2,827]
	p-Wert	0,3242	0,4015
	Differenz der LS MW	4,162	
	[95 %-KI]	[-0,098, 8,421]	
	p-Wert	0,0552	
Mentale Komponente			
Baseline	n	34	16
	MW (SD)	49,26 (10,583)	50,60 (10,296)
6 Monate	n	33	17
	MW (SD)	48,67 (13,635)	48,09 (11,823)

Studie 012	**Lebensqualität mittels SF-36v2**		
Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**ERT**
Veränderung Baseline bis 6 Monate	n	33	16
	MW (SD)	-0,46 (10,076)	-2,93 (7,031)
12 Monate	n	28	16
	MW (SD)	49,60 (10,913)	48,73 (11,796)
Veränderung Baseline bis 12 Monate	n	28	14
	MW (SD)	-1,72 (8,949)	-1,23 (7,481)
18 Monate	n	31	17
	MW (SD)	50,16 (12,362)	50,39 (9,908)
Veränderung Baseline bis 18 Monate	n	31	16
	MW (SD)	0,08 (9,171)	-0,41 (7,269)
	[95 %-KI]	[-3,287, 3,441]	[-4,279, 3,468]
	p-Wert	0,9631	0,8264
	Differenz der LS MW	0,371	
	[95 %-KI]	[-4,831, 5,574]	
	p-Wert	0,8864	

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert, LS MW = Least Squares-Mittelwert, SD = Standardabweichung

[95 %-KI] = 95 %-Konfidenzintervall

Niedrigere Werte stehen für eine schwerere Symptomatik

Quelle: [57] Tabelle 14.2.8.3.1-1 &[60]

Nach 18 Monaten unter Migalastat konnte eine Verbesserung des PCS um 0,96 Punkte (95 %-KI [-0,999, 2,925]) beobachtet werden, und für ERT eine Verschlechterung von -1,92 Punkten (95 %-KI [-6,677, 2,827]). Für den MCS wurde in der Migalastat-Gruppe eine Veränderung von -0,08 Punkten (95 %-KI [-3,287, 3,441]) und in der ERT-Gruppe eine Veränderung von -0,41 Punkten (95 %-KI [-4,279, 3,468]) gemessen (Tabelle 4-76).

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunktes ‚Unerwünschte Ereignisse'

Studie	**Operationalisierung**
Studien 011 und 012	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der das Studienmedikament erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs. Unerwünschte Ereignisse können ebenso den Beginn einer neuen Erkrankung oder den erneuten

Studie	Operationalisierung
	Ausbruch eines bestehenden Leidens darstellen. Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch wurden UEs im Case Report Form (CRF) erfasst. UEs wurden mit jedem Klinikbesuch bewertet und die Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen. Für jedes UE hat der Prüfarzt eine Bewertung der Schwere und des möglichen Zusammenhangs mit dem Studienmedikament vorgenommen. Die folgenden Kategorien wurden verwendet, um die Schwere jedes unerwünschten Ereignisses zu bestimmen: • Mild: Bewusstsein über das Zeichen, Symptom oder Ereignis, aber das UE wurde leicht toleriert und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten. • Moderat: Das Ereignis war so unangenehm, dass es einen Einfluss auf normale Aktivitäten hatte und eine Intervention rechtfertigen würde, jedoch war der Patient immer noch in der Lage, seinen Alltag zu praktizieren. • Schwer: Der Betroffene war so eingeschränkt, dass er nicht mehr in der Lage war, normale Aktivitäten auszuführen oder der klinische Status hat sich signifikant verschlechtert und bedurfte medizinischer Versorgung. Im Dossier wird der Endpunkt ‚unerwünschte Ereignisse' wie folgt dargestellt: • Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Fehlende Werte für UE wurden nach folgenden Regeln imputiert: - Der Starttag war der 1. des Monats oder der Tag der ersten Dosis. - Der Startmonat war der 1. Monat des Jahres oder der Monat der ersten Dosis. - Im Falle eines fehlenden Enddatums wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats der Beendigung der Studie festgelegt. Das Enddatum konnte in Fällen von noch andauernden UE zum Ende der Studie noch fehlen. - Wenn die Intensität oder der Zusammenhang zur Studienmedikation des UE nicht klassifiziert war, wurde das als fehlend in den Tabellen angegeben.
Quelle: [55; 57; 64]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie 011 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie 012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Dabei spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie 012 mit „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der Ergebnisse für UE in den Safety-Populationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Migalastat** **N** **n (%)**	**Placebo** **N** **n (%)**	**p-WERT**	**OR** **[95 %-KI]**	**RR** **[95 %-KI]**	**ARR** **[95 %-KI]**
Phase 1 Monat 1-6	34 31 (91,2)	33 30 (90,9)	1,0000	1,03 [0,19, 5,53]	1,00 [0,86, 1,17]	0,00 [-0,13, 0,14]
Phase 2 Monat 7-12	33 26 (79)	30 24 (80)	1,0000	N/A	0,98 [0,77,1,27]	N/A
OLE Monat 13-24	29 24 (83)	28 24 (86)	1,0000	N/A	0,97 [0,77, 1,21]	N/A
Studie 012	**Migalastat** **N** **n (%)**	**ERT** **N** **n (%)**	**p-WERT**	**OR** **[95 %-KI]**	**RR** **[95 %-KI]**	**ARR** **[95 %-KI]**
Monat 1-18	36 34 (94,4)	21 20 (95,2)	1,0000	0,85 [0,07, 9,98]	0,99 [0,88, 1,12]	-0,01 [-0,13, 0,11]

N/A = Not available (nicht verfügbar)
N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population der jeweiligen Studienphase
n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis.
Quellen: [55] Tabelle 12.5, 12.6 und 12.7, [60]

4.3.1.3.1.14.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-80: Ergebnisse für UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in Phase 1 auftraten‘, aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 Phase 1		**Behandlungsgruppe**	
Systemorganklasse (SOC) **Preferred Term (PT)**	**Statistik**	**Migalastat**	**Placebo**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	34	33
Anzahl aller UE	n	204	142
Anzahl der Patienten mit UE	n (%)	31 (91)	30 (91)
Kopfschmerzen	n (%)	12 (35)	7 (21)
Nasopharyngitis	n (%)	6 (18)	2 (6)
Müdigkeit	n (%)	4 (12)	4 (12)
Parästhesie	n (%)	4 (12)	4 (12)
Übelkeit	n (%)	4 (12)	2 (6)
Fieber	n (%)	4 (12)	1 (3)
Schmerzen in Extremitäten	n (%)	0	4 (12)

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population der jeweiligen Studienphase
n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis.
Quelle: [55] Tabelle 12.8

Das Auftreten von UE war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen und mit je 91 % anteilsgleich (Tabelle 4-80). Am häufigsten traten Kopfschmerzen und Nasopharyngitis auf. Diese Ereignisse wurden etwas häufiger in der Migalastat-Gruppe gemeldet. Dagegen traten in der Placebo-Gruppe bei 12 % der Patienten Schmerzen in den Extremitäten auf, was unter Migalastat bei keinem der Patienten auftrat.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE aus Phase 1 der Studie 011, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden

Studie 011 Phase 1	**Behandlungsgruppe**			
PT	**Migalastat N = 34**		**Placebo N = 33**	
	n (%)	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**	**n (%)**	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**
Kopfschmerzen	2 (6)	keiner	0	UE trat nicht auf
Hämaturie	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Hydronephrose	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Menorrhagie	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
virale Meningitis	0	UE trat nicht auf	1 (3)	keiner
Überdosis	0	UE trat nicht auf	1 (3)	keiner

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
[1] Kategorien: keiner, möglich, wahrscheinlich, gesichert
Quelle: [64] Tabelle 26

In der Migalastat-Gruppe hatten 5 Patienten (15 %) ein UE, das als schwer klassifiziert wurde, und in der Placebo-Gruppe waren dies 2 Patienten (6 %).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für ‚UE, die bei ≥ 10 % der Patienten in Phase 2 auftraten', aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 Phase 2		**Behandlungsgruppe**		
PT	**Statistik**	**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**	**Total**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	33	30	63
Anzahl aller UE	n	132	108	240
Anzahl der Patienten mit UE	n (%)	26 (79)	24 (80)	50 (79)
Kopfschmerzen	n (%)	4 (12)	5 (17)	9 (14)
Anwendungsbedingte Schmerzen	n (%)	4 (12)	3 (10)	7 (11)
Nasopharyngitis	n (%)	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Gelenkschmerzen	n (%)	1 (3)	3 (10)	5 (6)
Tachykardie	n (%)	0	3 (10)	3 (5)

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
Quelle: [55] Tabelle 12.9

Auch in Phase 2 der Studie 011 war der Anteil an Patienten, die ein UE hatten, vergleichbar zwischen Migalastat (26/33 Patienten, 79 %) und Placebo (24/30 Patienten, 80 %) (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für ‚UE aus Phase 2 der Studie 011, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden‘

Studie 011 Phase 2	**Behandlungsgruppe**			
PT	**Migalastat- Migalastat N = 33**		**Placebo- Migalastat N = 30**	
	n (%)	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**	**n (%)**	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**
Bronchitis	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Parästhesie	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Amyotrophe Lateralsklerose	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Zerebrale Blutung	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Depression	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Lungenembolie	1 (3)	keiner	1 (3)	keiner
Knochenzyste	0	UE trat nicht auf	1 (3)	keiner
Tiefe Venenthrombose	0	UE trat nicht auf	1 (3)	keiner

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
[1] Kategorien: keiner, möglich, wahrscheinlich, gesichert
Quelle: [64] Tabelle 30

In Phase 2 der Studie 011 hatten 6 Patienten (18 %) der Migalastat-Migalastat-Gruppe ein UE, das als schwer klassifiziert wurde, und in der Placebo-Migalastat-Gruppe waren dies 3 Patienten (10 %).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für ‚UE, die bei ≥ 10 % der Patienten der OLE auftraten‘, aus Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 OLE		**Behandlungsgruppe**		
PT	**Statistik**	**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**	**Total**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	29	28	57
Anzahl aller UE	n	99	143	242
Anzahl der Patienten mit UE	n (%)	24 (83)	24 (86)	48 (84)
Proteinurie	n (%)	4 (14)	5 (18)	9 (16)
Bronchitis	n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (11)
Kopfschmerzen	n (%)	3 (10)	3 (11)	6 (11)

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
Quelle: [55] Tabelle 12.10

In der Extensionsphase der Studie 011, die von Monat 12–24 dauerte, hatten insgesamt 84 % der Patienten ein UE. Auch hier war die Verteilung der Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen sehr ähnlich. In der Migalastat-Migalastat-Gruppe berichteten 83 % der Patienten (24/29) und in der Placebo-Migalastat-Gruppe 86 % der Patienten (24/28) ein UE.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für ‚UE aus Phase 2 der Studie 011, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden‘

Studie 011 OLE	**Behandlungsgruppe**			
PT	**Migalastat- Migalastat N = 29**		**Placebo- Migalastat N = 28**	
	n (%)	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**	**n (%)**	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**
Verstopfung	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Proteinurie	1 (3)	möglich	0	UE trat nicht auf
Pneumothorax	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Übelkeit	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Bronchitis	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Pilzinfektion	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Bakterientest	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Proteine im Urin	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Urin Leukozytenesterase	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Urin positiv für Leukozyten	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Muskel-Skelett-Brustschmerz	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
Microalbuminurie	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner
uterine Blutung	0	UE trat nicht auf	1 (4)	keiner

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
[1] Kategorien: keiner, möglich, wahrscheinlich, gesichert
Quelle: [64] Tabelle 34

In der OLE-Phase der Studie 011 hatten 3 Patienten (10 %) der Migalastat-Migalastat-Gruppe ein UE, das als schwer klassifiziert wurde, und in der Placebo-Migalastat-Gruppe waren dies 10 Patienten (36 %).

4.3.1.3.1.14.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UE bei ≥ 10 % der Patienten aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE bei ≥ 10 % der Patienten aus 012		**Behandlungsgruppe**	
PT	**Statistik**	**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	36	21
Anzahl der UEs	n	308	166
Anzahl der Patienten mit UE	n (%)	34 (94)	20 (95)
Nasopharyngitis	n (%)	12 (33)	7 (33)
Kopfschmerzen	n (%)	9 (25)	5 (24)
Schwindel	n (%)	6 (17)	2 (10)
Grippe	n (%)	5 (14)	4 (19)
Bauchschmerzen	n (%)	5 (14)	2 (10)
Diarrhö	n (%)	5 (14)	2 (10)
Übelkeit	n (%)	5 (14)	2 (10)
Rückenschmerzen	n (%)	4 (11)	3 (14)
Infektion der oberen Atemwege	n (%)	4 (11)	1 (5)
Harnwegsinfekt	n (%)	4 (11)	1 (5)
Husten	n (%)	3 (8)	5 (24)
Erbrechen	n (%)	3 (8)	3 (14)
Sinusitis	n (%)	3 (8)	3 (14)
Gelenkschmerzen	n (%)	3 (8)	2 (10)
Bronchitis	n (%)	2 (6)	3 (14)
Periphere Ödeme	n (%)	2 (6)	2 (10)
Vertigo	n (%)	1 (3)	2 (10)
Mundtrockenheit	n (%)	1 (3)	2 (10)
Magenschleimhautentzündung	n (%)	1 (3)	2 (10)
Schmerzen in Extremitäten	n (%)	1 (3)	2 (10)
Dyspnoe	n (%)	1 (3)	2 (10)
Schmerzen am Verabreichungsort	n (%)	0	2 (10)

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population (3 Patienten der ERT-Gruppe wurden ausgeschlossen, da sie keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben)

n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

Quelle: [57] Tabelle 12.3

Das Auftreten von UE war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen und mit je 94 % in der Migalastat-Gruppe und 95 % in der ERT-Gruppe. Am häufigsten traten Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Schwindel auf.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für ‚UE aus Studie 012, die als schwer in der Ausprägung eingestuft wurden‘

Studie 012	**Behandlungsgruppe**			
PT	**Migalastat N = 36**		**ERT N = 21**	
	n (%)	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**	**n (%)**	**Zusammenhang mit der Behandlung[1]**
Brustschmerz	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Gallenstein	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Kopfschmerzen	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Augenschmerzen	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Übelkeit	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Ventrikuläre Tachykardie	1 (3)	keiner	0	UE trat nicht auf
Chronisches Herzversagen	0	UE trat nicht auf	1 (5)	keiner
Gastrointestinale Obstruktion	0	UE trat nicht auf	1 (5)	keiner

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
[1] Kategorien: keiner, möglich, wahrscheinlich, gesichert
Quelle: [64] Tabelle 18

In der Studie 012 hatten 6 Patienten (17 %) der Migalastat-Migalastat-Gruppe ein UE, das als schwer klassifiziert wurde, und in der Placebo-Migalastat-Gruppe waren dies 2 Patienten (10 %).

4.3.1.3.1.15 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunktes

Studie	Operationalisierung
Studien 011 und 012	Ein UE war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der das Studienmedikament erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs. Unerwünschte Ereignisse können ebenso den Beginn einer neuen Erkrankung oder den erneuten Ausbruch eines bestehenden Leidens darstellen. Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurden UEs im Case Report Form (CRF) erfasst. UEs wurden mit jedem Klinikbesuch bewertet und die Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen. Für jedes UE hat der Prüfarzt eine Bewertung der Schwere und des möglichen Zusammenhangs mit dem Studienmedikament vorgenommen. Als SUE wurde jedes UE gewertet, das einer der folgenden Beschreibungen entspricht: • endet mit dem Tod des Patienten • bedroht das Leben des Patienten • erfordert oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt des Patienten • führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung • eine angeborene Anomalie, ein Geburtsfehler oder ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um o. g. Ereignisse zu vermeiden Im Dossier wird der Endpunkt ‚schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wie folgt dargestellt: • Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Quelle: [64]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie 011 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse für die Open-Label-Studie 012 wird ausgeschlossen, da es sich bei SUE nicht um Ereignisse handelt, die ausschließlich auf der Wahrnehmung des Patienten beruhen. Eine medizinische Einschätzung liegt in jedem der gemeldeten Fälle vor. Dabei ist es unwahrscheinlich, dass die Meldehäufigkeit oder Einstufung von SUE, die sich auf Bedrohung des Lebens, einen bestätigten Krankenhausaufenthalt oder eine anhaltende Einschränkung des Patienten beziehen, von der Kenntnis über das eingenommene Medikament beeinflusst wird. Es gibt keine weiteren Hinweise auf eine verzerrte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der Ergebnisse für SUE in den Safety-Population mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Migalastat N n (%)**	**Placebo N n (%)**	**p-WERT**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
Phase 1 Monat 1-6	34 2 (5,9)	33 4 (12,1)	0,4275	0,45 [0,08, 2,66]	0,49 [0,10, 2,47]	-0,06 [-0,20, 0,07]
Phase 2 Monat 7-12	33 3 (9)	30 2 (7)	1,0000	N/A	1,36 [0,24, 7,61]	N/A
OLE Monat 13-24	29 5 (17)	28 6 (21)	0,7470	N/A	0,80 [0,28, 2,34]	N/A
Studie 012	**Migalastat N n (%)**	**ERT N n (%)**	**p-WERT**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
Monat 1-18	36 7 (19,4)	21 7 (33,3)	0,3399	0,48 [0,14, 1,65]	0,58 [0,24, 1,43]	-0,14 [-0,38, 0,10]

N/A = Not available (nicht verfügbar)
N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population der jeweiligen Studienphase
n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
Quellen: [55] Tabelle 12.5, 12.6 und 12.7, [60]

4.3.1.3.1.15.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-91: Ergebnisse für ‚SUE' aus Phase 1 der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 Phase 1		**Behandlungsgruppe**	
SOC PT	**Statistik**	**Migalastat**	**Placebo**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	34	33
Anzahl der SUE	n	2	4
Anzahl der Patienten mit SUE	n (%)	2 (6)	4 (12)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n (%)	0	2 (6)
bakterielle Infektionen	n (%)	0	1 (3)
Meningitis, viral	n (%)	0	1 (3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n (%)	1 (3)	1 (3)
Hämatom nach Anwendung	n (%)	1 (3)	0

Studie 011 Phase 1		**Behandlungsgruppe**	
SOC **PT**	**Statistik**	**Migalastat**	**Placebo**
Blutung nach Anwendung	n (%)	0	1 (3)
Tumore, gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	n (%)	0	1 (3)
Anaplastisches, großzelliges T-Lymphom und Null-Zell-Typen	n (%)	0	1 (3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n (%)	1 (3)	0
Hydronephrose	n (%)	1 (3)	0
N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: [55] Tabelle 12.12			

Die Häufigkeit der SUE in Phase 1 der Studie 011 war mit 6 % (2/34 Patienten) geringer in der Migalastat-Gruppe verglichen mit 12 % (4/33 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Beide als SUE eingestuften Ereignisse in der Migalastat-Gruppe traten bei Patienten mit *amenable* Mutationen auf. In einem Fall trat nach Anwendung ein Hämatom im Bereich der Niere auf und in dem anderen Fall wurde eine Hydronephrose diagnostiziert. Beide Ereignisse standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für ‚SUE' aus Phase 2 der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 Phase 2		**Behandlungsgruppe**		
SOC **PT**	**Statistik**	**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**	**Total**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	33	30	63
Anzahl der SUE	n	5	3	8
Anzahl der Patienten mit SUE	n (%)	3 (9)	2 (7)	5 (8)
Herzerkrankungen	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Ventrikuläre Tachykardie	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Knochenzyste	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Erkrankungen des Nervensystems	n (%)	2 (6)	0	2 (3)
Amyotrophe Lateralsklerose	n (%)	1 (3)	0	1(2)
Hirnblutung	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Psychische Erkrankungen	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Bulimie	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Erkrankungen der Atemwege , des Brustraums und Mediastinums	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Lungenembolie	n (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)

Gefäßerkrankungen	n (%)	0	1 (3)	1 (2)
Tiefe Venenthrombose	n (%)	0	1 (3)	1 (2)

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
Quelle: [55] Tabelle 12.13

In Phase 2 traten insgesamt 8 SUE bei 5 Patienten auf (8 %). Diese betrafen 3 von 33 Patienten aus der Migalastat-Migalastat-Gruppe (9 %) und 2 von 30 Patienten der Placebo-Migalastat-Gruppe (7 %). Bis auf den Patienten mit ventrikulärer Tachykardie hatten alle anderen Patienten *amenable* Mutationen. Von den SUE wurden die Amyotrophe Lateralsklerose und die Knochenzyste als mit ‚unwahrscheinlich' im Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. Die anderen 6 aufgetretenen SUE wurden als nicht mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für ‚SUE' aus der OLE der Studie 011 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011 OLE		**Behandlungsgruppe**		
SOC **PT**	**Statistik**	**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**	**Total**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	29	28	57
Anzahl der SUE	n	5	7	12
Anzahl der Patienten mit SUE	n (%)	5 (17)	6 (21)	11 (19)
Herzerkrankungen	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Palpitationen	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n (%)	1 (3)	1 (4)	2 (4)
Unterbauchschmerzen	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Verstopfung	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Müdigkeit	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Unwohlsein	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Helicobacter Gastritis	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Multiple Frakturen	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Erkrankungen des Nervensystems	n (%)	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Parästhesie	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Synkope	n (%)	0	1 (4)	1 (2)
Transitorische ischämische Attacke	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n (%)	1 (3)	0	1 (2)
	n (%)	1 (3)	0	1 (2)

Studie 011 OLE		**Behandlungsgruppe**		
SOC **PT**	**Statistik**	**Migalastat-Migalastat**	**Placebo-Migalastat**	**Total**
Pneumothorax				
N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: [55] Tabelle 12.14				

Während der OLE-Phase hatten 11 Patienten (19 %) insgesamt 12 SUE. Kein SUE trat bei mehr als einem Patienten auf. Von den betroffenen Patienten waren 9 Patienten Träger von *amenable* Mutationen.

4.3.1.3.1.15.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-94: Ergebnisse für ‚SUE nach SOC und PT' aus Studie 012 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 012		**Behandlungsgruppe**	
SOC **PT**	**Statistik**	**Migalastat**	**ERT**
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	36	21
Anzahl der SUE	n	9	15
Anzahl der Patienten mit SUE	n (%)	7 (19)	7 (33)
Kardiale Erkrankungen	n (%)	1 (3)	1 (5)
Chronische Herzinsuffizienz	n (%)	0	1 (5)
Ventrikuläre Tachykardie	n (%)	1 (3)	0
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	n (%)	0	1 (5)
Gleichgewichtsstörung	n (%)	0	1 (5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n (%)	0	2 (10)
Bauchschmerzen	n (%)	0	1 (5)
Hernien Eventration	n (%)	0	1 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n (%)	3 (8)	2 (10)
Brustschmerzen	n (%)	3 (8)	0
Asthenie	n (%)	0	1 (5)
Fehlfunktion von Geräten	n (%)	0	1 (5)
Erkrankungen der Leber und Galle	n (%)	1 (3)	0
Gallenstein	n (%)	1 (3)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n (%)	1 (3)	0
Lungenentzündung	n (%)	1 (3)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n (%)	1 (3)	0
Fraktur der oberen Extremitäten	n (%)	1 (3)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n (%)	1 (3)	0

Studie 012		**Behandlungsgruppe**	
SOC **PT**	**Statistik**	**Migalastat**	**ERT**
Adipositas	n (%)	1 (3)	0
Tumore, gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnet (inkl. Zysten und Polypen)	n (%)	1 (3)	0
Phäochromozytom	n (%)	1 (3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	n (%)	0	1 (5)
Transitorische ischämische Attacke	n (%)	0	1 (5)
Nicht kodiert	n (%)	0	1 (5)
Veränderter Geisteszustand unbekannter Ursache	n (%)	0	1 (5)
Bilateral verschwommene Sicht unbekannter Ursache	n (%)	0	1 (5)
Taubheit der linken Gesichtsseite	n (%)	0	1 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n (%)	0	1 (5)
Dyspnoe	n (%)	0	1 (5)

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population (3 Patienten der ERT-Gruppe wurden ausgeschlossen, da sie keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben)

n = Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis.

Quelle: [57] Tabelle 12.5

Ein geringerer Anteil von Patienten in der Migalastat-Gruppe hatte ein SUE (19 %, 7/36 Patienten) verglichen mit der ERT-Gruppe (33 %, 7/21 Patienten). In der Migalastat-Gruppe traten bei 7 Patienten insgesamt 9 SUEs auf. Alle 7 Patienten hatten Mutationen, die als *amenable* klassifiziert waren. Dabei wurde ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation für zwei Ereignisse des Brustschmerzes sowie die ventrikuläre Tachykardie als unwahrscheinlich und alle anderen Ereignisse als ohne Zusammenhang bewertet.

4.3.1.3.1.16 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunktes

Studie	**Operationalisierung**
Studien 011 und 012	Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang zur erhaltenen Behandlung bestand. Im Dossier wird der Endpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse' wie folgt dargestellt: • Anzahl und Anteil von Therapieabbrüchen
Quelle: [64]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 011	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie 012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie 011 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse ist für die Studie 012 unwahrscheinlich, weil die Beendigung der Therapie aufgrund von UE nicht allein auf der Einschätzung des einzelnen Patienten beruht. Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und per Definition nicht in einem Kausalzusammenhang zur Behandlung stehen müssen, werden in ihrer Meldehäufigkeit nicht durch die Kenntnis über die erhaltene Studienmedikation beeinflusst. Es gibt im Weiteren keine Hinweise auf eine verzerrte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der Ergebnisse für ‚Therapieabbrüche aufgrund von UE' in den Safety-Populationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 011	**Migalastat N n (%)**	**Placebo N n (%)**	**p-WERT**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
Phase 1 Monat 1-6	34 0	33 1 (3)	0,4925	0,00 [N/A, N/A]	0,00 [N/A, N/A]	-0,03 [-0,09, 0,03]
Phase 2 Monat 7-12	33 1 (3)	30 0	1,0000	N/A	N/A	N/A
OLE Monat 13-24	29 0	28 0	N/A	N/A	N/A	N/A
Studie 012	**Migalastat N n (%)**	**ERT N n (%)**	**p-WERT**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**ARR [95 %-KI]**
Monat 1-18	36 0 (0)	21 0 (0)	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A = Not available (nicht verfügbar)
N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population der jeweiligen Studienphase
n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis.
Quellen: [55] Tabelle 12.5, 12.6 und 12.7, [60]

In Studie 011 gab es insgesamt zwei Fälle von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (vgl.Tabelle 4-97). Der Patient im Migalastat-Arm hat die Therapie aufgrund von einer Amyotrophen Lateralsklerose abgebrochen, die als nicht kausal zur Studienmedikation bewertet wurde. Der Patient unter Placebo hat ein anaplastisches großzelliges Lymphom entwickelt.

In Studie 012 hat kein Patient die Therapie abgebrochen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie

die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurden die folgenden Subgruppen der Studie 011 und 012 für alle Endpunkte analysiert:

- Alter (≤ Median bzw. > Median),
- Geschlecht (männlich bzw. weiblich) und
- BMI (≤ 25 kg/m^2 bzw. > 25 kg/m^2).

Eine Analyse der Subgruppe Rasse (weiß bzw. andere) liegt nur für die Studie 012 vor. Für alle Endpunkte der Studie 012 und den primären Endpunkt der Studie 011 wurde die Subgruppe Proteinurie (gering = ≤ 0,3 g/24 h bzw. hoch = >0,3 g/24 h) untersucht. Speziell für den primären Endpunkt der Studie 011 liegen weitere Analysen zu den Subgruppen Urin-GL-3 zu Baseline (≤ Median bzw. > Median) und ACE/ARB Einnahme (ja bzw. nein) vor.

Dieses Vorgehen entspricht den üblichen Anforderungen an Subgruppenanalysen. Wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der getesteten Effektmodifikatoren in den Studien 011 und 012 festgestellt, wurden die entsprechenden Subgruppenergebnisse nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.1.1 Ergebnisse aus Studie 011

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 011

Endpunkt	**Geschlecht**	**Alter**	**BMI zu Baseline**
Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{CKD-EPI}$	0,9352	0,1796*	0,6539
Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{Iohexol}$	0,4053	0,9896	0,7642
LVMi (g/m^2) Veränderung von Baseline	0,3052	0,5132	0,3294
Lyso Gb-3 (nmol/l) Veränderung von Baseline	0,9237	0,2432	0,3109
α-GAL A Aktivität Veränderung von Baseline	*Männer*	0,0322*	0,1722*
SF-36 Summary Scores:			
Mental Component Score Veränderung von Baseline	0,2533	0,9111	0,3432
Physical Component Score Veränderung von Baseline	0,6582	0,8292	0,6576
BPI Composite Score Veränderung von Baseline	0,8684	0,2322	0,0079*
GSRS Veränderung von Baseline:			
Abdominale Schmerzen, Veränderung von Baseline	0,2376	0,9200	0,1794*
Konstipation, Veränderung von Baseline	0,7227	0,3189	0,5480
Diarrhö, Veränderung von Baseline	0,3396	0,1440*	0,5214
Verdauungsstörungen, Veränderung von Baseline	0,9412	0,5649	0,9102
Reflux, Veränderung von Baseline	0,0514*	0,4995	0,3241
Safety Summary (Overall Safety Population):			
Tod	N/A	N/A	N/A
UE	N/A	0,2373	0,1184*
SUE	0,1444*	0,500	0,500
UE, die zum Studienabbruch führten	N/A	N/A	N/A

*p-Wert der Interaktion ist < 0,2, eine separate Analyse wird dargestellt
Geschlecht: Männer vs. Frauen; Alter: ≤ Median vs. > Median; BMI: ≤ 25 kg/m^2 vs. > 25 kg/m^2
N/A = Not available (nicht verfügbar)
Hinweis auf Effektmodifikation bei p ≤ 0,2
Beleg für Effektmodifikation bei p ≤ 0,05

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der Interaktionen auf Subgruppenebene für den primären Endpunkt der Studie 011

Endpunkt	**Ge-schlecht**	**Alter**	**BMI zu Baseline**	**Proteinurie zu Baseline**	**Urin-GL-3 zu Baseline**	**ACE/ARB Einnahme zu Baseline**
GL-3 Veränderung von Baseline	0,0481*	0,8570	0,1148*	0,2975	0,2840	0,4619
GL-3-Inklusionen (Responder Analyse)	0,5000	N/A	N/A	0,5000[1]	0,5000[1]	0,4255[1]

*p-Wert der Interaktion ist < 0,2, eine separate Analyse wird dargestellt

[1] Der Interaktionstest wurde mittels Gail-Simon-Test durchgeführt

Geschlecht: Männer vs. Frauen; Alter: ≤ Median vs. > Median; BMI: ≤ 25 kg/m^2 vs. > 25 kg/m^2; Proteinurie:< 100 mg/24 h vs. ≥ 100 mg/24 h, Urin-GL-3 zu Baseline (≤ Median vs. > Median) und ACE/ARB Einnahme (ja vs. nein)

N/A = Not available (nicht verfügbar)

Hinweis auf Effektmodifikation bei p ≤ 0,2

Beleg für Effektmodifikation bei p ≤ 0,05

In der Studie 011, bei der Migalastat gegen Placebo verglichen wurde, konnten für die folgenden Subgruppen Hinweise auf Effektmodifikationen gefunden werden:

- Das Geschlecht hat möglicherweise einen Effekt auf die Endpunkte Reflux beim GSRS und SUE.
- Das Alter hat möglicherweise einen Einfluss auf die Endpunkte Jährliche Änderung der $GFR_{CKD-EPI}$ und Diarrhö beim GSRS.
- Der BMI zu Baseline hat möglicherweise einen Effekt auf die Endpunkte Veränderung des GL-3 von Baseline, Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline, Abdominale Schmerzen beim GSRS und UE.

Es liegen außerdem Belege für Interaktionen für die folgenden Subgruppen vor:

- Das Alter hat möglicherweise einen Einfluss auf Veränderung α-GAL A Aktivität von Baseline.
- Der BMI zu Baseline hat möglicherweise einen Einfluss auf die Veränderung im BPI Composite Score von Baseline.

Um die Effektmodifikationen genauer zu beschreiben, sind Analysen der jeweiligen Endpunkte bezüglich der Subgruppen durchgeführt worden.

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline

GL-3-Inklusionen Veränderung von Baseline zu Monat 6 (Phase 1)	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	7	9	18	11
MW (SD)	-1,017 (0,7601)	0,230 (0,8533)	-0,030 (0,1750)	-0,070 (0,1207)
LS MW[1]	-0,829	0,449	-0,054	-0,068
Differenz der LS MW (Migalastat-Placebo)	-1,278		0,014	
[95 %-KI]	[-2,112, -0,443]		[-0,113, 0,141]	
p-Wert[1]	0,0060**		0,8216	

[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA mit Baseline als Kovariate und Faktoren für Behandlungsgruppe sowie Behandlung zu Baseline

* Signifikant zum Level 0,05 ** Signifikant zum Level 0,01

[60]

Für männliche Patienten liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und Placebo für den Endpunkt Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline vor. Bei Patienten unter Migalastat nahmen die Inklusionen um 0,829 in der Anzahl ab, wohingegen sie bei Placebo-Patienten um 0,449 anstiegen (p = 0,006; 95 %-KI [-2,112, -0,443]). Für weibliche Patienten war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für ;Veränderung von Baseline in der Subskala Reflux des GSRS‘

Subskala Reflux des GSRS Veränderung von Baseline zu Monat 6 (Phase 1)	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	9	9	19	10
MW (SD)	-0,3 (1,25)	-0,3 (0,57)	0,1 (0,40)	0,7 (1,20)
LS MW[1]	-0,3	-0,3	0,1	0,6
[95 %-KI]	[-0,3, 0,4]		[-1,0, 0,1]	
p-Wert[1]	0,9333		0,1297	

[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA mit Baseline, Behandlung und Behandlung zu Baseline als Kovariate

[60]

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline in der Subskala Reflux des GSRS in den nach Geschlecht getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt SUE

SUE (Phase 1)	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	12	12	22	21
Anzahl der Patienten mit SUE (%)	1 (8,3)	0 (0)	1 (4,5)	4 (19)
RR [95 %-KI]	N/A		0,24 [0,03, 1,96]	
OR [95 %-KI]	N/A		0,20 [0,02, 1,98]	
ARR [95 %-KI]	0,08 [-0,07, 0,24]		-0,15 [0,33, 0,04]	
p-Wert (exakter Fisher-Test)	1,000		0,1853	
N/A = not available (nicht verfügbar) [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt SUE in den nach Geschlecht getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚$GFR_{CKD-EPI}$ Rate der Veränderung pro Jahr‘

$GFR_{CKD-EPI}$ Rate der Veränderung pro Jahr	**Alter ≤ Median**		**Alter > Median**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	17	10	11	10
MW (SD)	-1,3 (16,70)	6,3 (18,87)	2,8 (18,11)	-2,4 (9,99)
LS MW[1]	-2,5	6,3	0,9	-3,2
Differenz der LS MW (Migalastat-Placebo)[1]	-8,8		4,1	
[95 %-KI]	[-23, 6]		[-9, 18]	
p-Wert[1]	0,2196		0,5336	
[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA mit Geschlecht als Kovariate [60]				

Adjustiert um den Effektmodifikator Alter zeigt die Studie 011 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die jährliche Rate der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen als $GFR_{CKD-EPI}$.

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline'

Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline (Phase 1)	**Alter ≤ Median**		**Alter > Median**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten (nur Männer)	5	5	3	4
MW (SD)	-1,204 (4,0958)	0,086 (0,1081)	4,367 (3,6868)	-0,338 (0,4345)
LS MW[1]	-0,381	-0,737	4,458	-0,406
[95 %-KI]	[-0,486, 1,197]		[-1,274, 11,001]	
p-Wert[1]	0,3509		0,0926	
[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA mit Baseline als Kovariate [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline in den nach Alter getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚Veränderung von Baseline in der Subskala Diarrhö aus dem GSRS'

Veränderung von Baseline in der Subskala Diarrhö aus dem GSRS (Phase 1)	**Alter ≤ Median**		**Alter > Median**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	17	10	11	9
MW (SD)	-0,6 (0,95)	0,3 (0,69)	0,1 (0,49)	0,1 (0,83)
LS MW[1]	-0,6	0,3	0,1	0,1
[95 %-KI]	[-1,6, -0,2]		[-0,7, 0,6]	
p-Wert[1]	0,0112		0,8990	
[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA mit Baseline als Kovariate [60]				

Für die Subgruppe der Patienten mit einem Alter ≤ Median liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und Placebo auf der Subskala Diarrhö des GSRS vor. Patienten unter Migalastat verbesserten sich um 0,6 Punkte, während sich Placebo-Patienten um 0,3 Punkte verschlechterten (p = 0,0112; 95 %-KI [-1,6, -0,2]). Für Patienten mit einem Alter > Median ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant.

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt ‚Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline'

GL-3-Inklusionen Veränderung von Baseline zu Monat 6 (Phase 1)	**BMI ≤ 25 kg/m²**		**BMI > 25 kg/m²**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	12	8	13	12
MW (SD)	-0,344 (0,7067)	-0,015 (0,7149)	-0,272 (0,5297)	0,118 (0,5006)
LS MW[1]	-0,345	-0,017	-0,223	0,151
Differenz der LS MW (Migalastat-Placebo)	-0,328		-0,374	
[95 %-KI]	[-0,781, 0,125]		[-0,679, -0,069]	
p-Wert[1]	0,1441		0,0186**	
[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA * Signifikant zum Level 0,05 ** Signifikant zum Level 0,01 [60]				

Für Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² zu Baseline liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und Placebo für den Endpunkt Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline vor. Bei Patienten unter Migalastat nahmen die Inklusionen um 0,223 in der Anzahl ab, wohingegen sie bei Placebo-Patienten um 0,151 anstiegen (p = 0,0186; 95 %-KI [--0,679, -0,069]). Für Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt ‚Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline'

Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline (Phase 1)	**BMI ≤ 25 kg/m²**		**BMI > 25 kg/m²**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten (nur Männer)	2	3	6	6
MW (SD)	3,030 (4,2851)	0,180 (0,3740)	0,313 (4,7258)	0,037 (0,2669)
LS MW[1]	2,599	0,467	0,914	-0,564
[95 %-KI]	[-4,221, 8,484]		[-0,726, 3,682]	
p-Wert[1]	0,2856		0,1637	
[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA mit Baseline als Kovariate [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung der α-GAL A Aktivität von Baseline in den nach BMI zu Baseline getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt Veränderung von Baseline im BPI Composite Score

BPI Composite Score Veränderung von Baseline (Phase1)	**BMI ≤ 25 kg/m²**		**BMI > 25 kg/m²**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	11	8	16	12
MW (SD)	1,614 (1,9312)	-0,031 (1,1135)	-0,094 (1,4631)	0,479 (2,4179)
LS MW[1]	1,626	-0,086	-0,305	0,839
[95 %-KI]	[-0,003, 3,428]		[-2,472, 0,182]	
p-Wert[1]	0,0504		0,0877	
[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline für den BPI Composite Score in den nach BMI zu Baseline getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für Veränderung von Baseline in der Subskala Abdominale Schmerzen des GSRS

Subskala Abdominale Schmerzen des GSRS Veränderung von Baseline zu Monat 6 (Phase 1)	**BMI ≤ 25 kg/m²**		**BMI > 25 kg/m²**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	12	7	16	12
MW (SD)	0,6 (1,03)	0,0 (0,99)	-0,3 (0,84)	-0,1 (0,54)
LS MW[1]	0,5	0,2	-0,4	-0,1
[95 %-KI]	[-0,7, 1,4]		[-0,7, 0,1]	
p-Wert[1]	0,4749		0,1468	
[1]p-Wert, LS MW aus ANCOVA [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline für den GSRS Score auf der Subskala Abdominale Schmerzen in den nach BMI zu Baseline getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für den Endpunkt UE

UE (Phase 1)	**BMI ≤ 25 kg/m²**		**BMI > 25 kg/m²**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Anzahl der Patienten	16	17	18	16
Anzahl der Patienten mit SUE (%)	14 (87,5)	17 (100,0)	17 (94,4)	13 (81,3)
RR [95 %-KI]	0,88 [0,73, 1,05		1,16 [0,90, 1,51]	
OR [95 %-KI]	0,00 [N/A, N/A]		3,92 [0,36, 42,20]	
ARR [95 %-KI]	-0,13 [-0,29, 0,04]		0,13 [-0,09, 0,35]	
p-Wert (exakter Fisher-Test)	0,2273		0,3226	
N/A = not available (nicht verfügbar) [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt UE in den nach BMI zu Baseline getrennt ausgewerteten Gruppen.

4.3.1.3.2.1.2 Ergebnisse aus Studie 012

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 012

Endpunkt	Geschlecht	Alter	Rasse	BMI zu Baseline	Proteinurie zu Baseline
Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{CKD-EPI}$	0,3908	0,1413*	0,9907	0,8015	0,9141
Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{Iohexol}$	0,1770*	0,8400	0,6769	0,5086	0,7751
LVMi (g/m^2) Veränderung von Baseline	0,0627*	0,1636*	0,1974*	0,1842*	0,2152
Plasma-Lyso-Gb-3 (nmol/l) Veränderung von Baseline	0,0045*	0,0780*	N/A	0,8460	0,8121
α-GAL A Aktivität Veränderung von Baseline	0,4345	0,2194	0,3112	0,5197	0,8115
SF-36 Summary Scores:					
Mental Component Score Veränderung von Baseline	0,2385	0,6041	0,6618	0,0865*	0,3130
Physical Component Score Veränderung von Baseline	0,2327	0,4879	0,0323*	0,5857	0,2140
BPI Composite Score Veränderung von Baseline	0,8312	0,6805	0,1524*	0,4579	0,7468
Einzelereignisse in den kombinierten Endpunkten:					
Kardiale Ereignisse	0,1497*	0,5000	N/A	0,5000	0,5000
Renale	0,5000	0,4816	0,2341	0,4175	N/A
Zerebrovaskuläre Ereignisse	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Safety Summary (Overall Safety Population):					
Tod	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
UE	0,1481*	0,1444*	N/A	0,4013	0,3589
SUE	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000
UE, die zum Studienabbruch führten	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

*p-Wert der Interaktion ist < 0,2, eine separate Analyse wird dargestellt

Geschlecht: Männer vs. Frauen; Alter: ≤ Median vs. > Median; Rasse: Weiß vs. Andere; BMI: ≤ 25 kg/m^2 vs. > 25 kg/m^2; Proteinurie:< 100 mg/24 h vs. ≥ 100 mg/24 h

N/A = Not available (nicht verfügbar).

Hinweis auf Effektmodifikation bei p ≤ 0,2

Beleg für Effektmodifikation bei p ≤ 0,05

In der Studie 012, bei der Migalastat gegen ERT verglichen wurde, konnten für die folgenden Subgruppen Hinweise auf Interaktion gefunden werden:

- Das Geschlecht hat möglicherweise einen Effekt auf die Endpunkte Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{Iohexol,}$ Veränderung von Baseline beim LVMi, Kardiale Ereignisse beim kombinierten Endpunkt und UE.

- Das Alter hat möglicherweise einen Einfluss auf die Endpunkte Jährliche Änderung der $GFR_{CKD-EPI}$, Veränderung von Baseline beim LVMi, Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 und UE.

- Die Rasse hat möglicherweise einen Effekt auf die Endpunkte Veränderung von Baseline beim LVMi und Veränderung im BPI Composite Score von Baseline.

- Der BMI zu Baseline hat möglicherweise einen Effekt auf die Endpunkte Veränderung von Baseline beim LVMi und Veränderung von Baseline beim Mental Component Score des SF-36.

Es liegen außerdem Belege für Interaktionen für die folgenden Subgruppen vor:

- Das Geschlecht hat möglicherweise einen Einfluss auf Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 .

- Das Alter hat möglicherweise einen Einfluss auf Veränderung von Baseline beim Physical Component Score des SF-36.

Es fanden sich keine Hinweise oder Belege zu Interaktionen der Subgruppe Proteinurie zu Baseline.

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt ‚Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{iohexol}$‘

Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{iohexol}$ [ml/min/ 1,73 m^2]				
Subgruppe	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	14	8	20	10
MW (SD)	-3,288 (8,7207)	-5,465 (5,7973)	-5,301 (10,0143)	0,530 (10,7570)
LS MW[1] (SE)	-2,506 (1,8685)	-5,462 (2,4820	-5,289 (2,3890)	-0,858 (3,4900)
[95 %-KI][1]	[-6,449, 1,436]	[-10,698, -0,225]	[-10,209, -0,369]	[-8,046, 6,330]
p-Wert[2]	0,3529		0,3086	
[95 %-KI][2]	[-3,572, 9,482]		[-13,212, 4,350]	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe, Baseline Iohexol GFR, Alter und Baseline 24-h Protein als Stratifikationsfaktoren

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Baseline Iohexol GFR, Alter und Baseline 24-h Protein als Stratifikationsfaktoren [60]

Adjustiert um den Effektmodifikator Geschlecht zeigt die Studie 012 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{iohexol}$.

Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für Veränderung von Baseline beim LVMi

Veränderung von Baseline beim LVMi [g/m²]				
Subgruppe	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	13	6	18	7
MW (SD)	-9,415 (12,6103)	4,050 (18,4977)	-4,529 (11,6077)	-7,213 (9,3814)
LS MW[1] (SE)	-9,415 (4,0467)	4,050 (5,5966)	-4,529 (2,6093)	-7,213 (4,1841)
[95 %-KI][1]	[-17,953, -0,8789	[-8,517, 16,617]	[-9,927, 0,869]	[-15,868, 1,443]
p-Wert[2]	0,0788		0,5915	
[95 %-KI][2]	[28,659, 1,728]		[-7,517, 12,885]	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe als Faktor

[60]

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline für den LVMi in den nach Geschlecht getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für ‚Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 ‘

Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 [nmol/l]				
Subgruppe	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	13	6	18	9
MW (SD)	3,053(8,4440)	-5,012 (6,8405)	0,772 (1,1775)	0,131 (0,8057)
LS MW[1] (SE)	4,140 (2,3290)	-7,367 (3,6743)	0,775 (0,2628)	0,124 (0,3783)
[95 %-KI][1]	[-0,797, 9,077]	[-15,156, 0,423]	[0,233, 1,318]	[-0,657, 0,905]
p-Wert[2]	0,0258		0,1798	
[95 %-KI][2]	[1,581, 21,432]		[-0,322, 1,624]	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe und Plasma-Lyso-Gb-3 als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Plasma-Lyso-Gb-3 als Faktor

[60]

Für Männer liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT für den Endpunkt Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 von Baseline vor. Bei Patienten unter Migalastat stieg der Marker um 4,140 nmol/l an, wohingegen bei ERT-Patienten das Plasma-Lyso-Gb-3 um 7,367 nmol/l abnahm (p = 0,0258; 95 %-KI [1,581, 21,432]). Für Frauen war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten.

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für ‚Kardiale Ereignisse des kombinierten Endpunktes'

Kardiale Ereignisse des kombinierten Endpunktes				
Subgruppe	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	14	8	20	10
Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (5,0)	3 (30,0)
RR [95 %-KI]	N/A		0,17 [0,02, 1,41]	
OR [95 %-KI]	N/A		0,12 [0,01, 1,39]	
ARR [95 %-KI]	0,07 [-0,06, 0,21]		-0,25 [-0,55, 0,05]	
p-Wert (Fisher's exact test)	1,0000		0,0952	
N/A = not available (nicht verfügbar) [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Kardiale Ereignisse in den nach Geschlecht getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse nach Geschlecht für UE

UE	**Männer**		**Frauen**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	16	9	20	12
Anzahl der Patienten mit UE (%)	14 (87,5)	9 (100)	20 (100)	11 (91,7)
RR [95 %-KI]	0,88 [0,73, 1,05]		1,09 [0,92, 1,29]	
OR [95 %-KI]	N/A		N/A	
ARR [95 %-KI]	-0,13 [-0,29, 0,04]		0,08 [-0,07, 0,24]	
p-Wert (Fisher's exact test)	0,5200		0,3750	
N/A = not available (nicht verfügbar) [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt UE in den nach Geschlecht getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt ‚Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{CKD-EPI}$'

Jährliche Rate der Veränderung der GFRCKD-EPI [ml/min/ 1,73 m²]				
Subgruppe	**Alter ≤ Median**		**Alter > Median**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	14	11	20	7
MW (SD)	-2,102 (2,8577)	-0,954 (7,7134)	0,405 (4,8789)	-2,340 (7,4633)
LS MW[1] (SE)	-1,496 (1,6492)	0,214 (2,0194)	0,167 (1,1116)	-3,424 (1,8073)
[95 %-KI][1]	[-4,948, 1,955]	[-4,012, 4,441]	[-2,145, 2,479]	[-7,182, 0,335]
p-Wert[2]	0,4854		0,1043	
[95 %-KI][2]	[-6,743, 3,321]		[-0,807, 7,989]	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe, Baseline $GFR_{CKD-EPI}$, Alter, Geschlecht und Baseline 24-h Protein als Stratifikationsfaktoren

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Baseline $GFR_{CKD-EPI}$, Alter, Geschlecht und Baseline 24-h Protein als Stratifikationsfaktoren

[60]

Adjustiert um den Effektmodifikator Alter zeigt die Studie 012 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{CKD-EPI}$.

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse nach Alter für Veränderung von Baseline beim LVMi

Veränderung von Baseline beim LVMi [g/m²]				
Subgruppe	**Alter ≤ Median**		**Alter > Median**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	13	7	18	6
MW (SD)	-10,308 (12,1979)	-10,180 (6,8078)	-3,884 (11,5861)	7,512 (16,4889)
LS MW[1] (SE)	-10,308 (2,9696)	-10,180 (4,0469)	-3,884 (3,0324)	7,512 (5,2523)
[95 %-KI][1]	[-16,547, -4,070]	[-18,682, -1,678]	[-10,173, 2,405]	[-3,381, 18,404]
p-Wert[2]	0,9799		0,0736	
[95 %-KI][2]	[-10,674, 10,417]		[-23,973, 1,182]	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe als Faktor

[60]

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline für den LVMi in den nach Alter getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse nach Alter für ‚Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 ‘

Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 [nmol/l]				
Subgruppe	**Alter ≤ Median**		**Alter > Median**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	13	10	18	5
MW (SD)	3,339 (8,3338)	-3,113 (5,6291)	0,565 (1,2599)	0,449 (1,3151)
LS MW[1] (SE)	3,403 (2,0791)	-3,197 (2,3740)	0,484 (0,2980)	0,740 (0,5919)
[95 %-KI][1]	[-0,934, 7,740]	[-8,149, 1,755]	[-0,137, 1,106]	[-0,495, 1,975]
p-Wert[2]	0,0506		0,7110	
[95 %-KI][2]	[-0,018, 13,218]		[-1,674, 1,163]	
[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe und Plasma-Lyso-Gb-3 als Faktor [2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe und Baseline Plasma-Lyso-Gb-3 als Faktor [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline bei Plasma-Lyso-Gb-3 in den nach Alter getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse nach Alter für UE

UE	**Alter ≤ Median**		**Alter > Median**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	15	12	21	9
Anzahl der Patienten mit UE (%)	13 (86,7)	12 (100)	21 (100)	8 (88,9)
RR [95 %-KI]	0,87 [0,71, 1,06]		1,13 [0,89, 1,42]	
OR [95 %-KI]	N/A		N/A	
ARR [95 %-KI]	-0,13 [-0,31, 0,04]		0,11 [-0,09, 0,32]	
p-Wert (exakter Fisher-Test)	0,4872		0,3000	
N/A = not available (nicht verfügbar) [60]				

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt UE in den nach Alter getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse nach Rasse für ‚Veränderung von Baseline beim LVMi'

Veränderung von Baseline beim LVMi [g/m²]				
Subgruppe	**Weiß**		**Andere**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	26	12	5	1
MW (SD)	-5,967 (12,2805)	-3,227 (14,8300)	-9,758 (11,7100)	12,540
LS MW[1] (SE)	-5,967 (2,5715)	-3,228 (3,7852)	-9,758 (5,2369)	12,540 (11,7100)
[95 %-KI][1]	[-11,182, -0,751]	[-10,904, 4,449]	[-24,298, 4,782]	[-19,972, 45,052]
p-Wert[2]	0,5532		0,1572	
[95 %-KI][2]	[-12,020, 6,542]		[-57,913, 13,317]	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe als Faktor

[60]

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline für den LVMi in den nach Rasse getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse nach Rasse für ‚Veränderung von Baseline beim Physical Component Score des SF-36'

Veränderung von Baseline beim Physical Component Score (PCS) des SF-36				
Subgruppe	**Weiß**		**Andere**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	25	15	6	1
MW (SD)	0,750 (5,6702)	-0,982 (8,3646)	1,850 (4,0223)	-16,070
LS MW[1] (SE)	1,164 (1,3392)	-1,672 (1,7459)	2,047 (1,7623)	-17,255 (4,6005)
[95 %-KI][1]	[-1,549, 3,878]	[-5,210, 1,865]	[-2,846, 6,940]	[-30,028, -4,482]
p-Wert[2]	0,2134		0,0185	
[95 %-KI][2]	[-1,703, 7,375]		[5,342, 33,262]	

Niedrigere Werte stehen für eine schwerere Symptomatik

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe und PCS zu Baseline als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe und PCS zu Baseline als Faktor

[60]

Für die nicht-weißen Patienten, die der Gruppe ‚Andere' angehören, liegt ein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT für den Endpunkt Veränderung des Physical Component Score von Baseline vor. Unter Migalastat verbesserte sich der PCS um 2,047 Punkte im Schnitt und der eine Patient unter ERT verschlechterte sich um 17,255 Punkte (p = 0,0185; 95 %-KI [5,342, 33,262]). Diese Beobachtung ist aufgrund des nur einen

Patienten in der ERT-Gruppe wenig aussagekräftig. Für weiße Patienten war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar.

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse nach Rasse für ‚Veränderung von Baseline beim BPI Composite Score'

Veränderung von Baseline beim BPI Composite Score				
Subgruppe	**Weiß**		**Andere**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	28	16	6	1
MW (SD)	0,205 (2,2782)	-0,359 (1,4053)	-0,083 (0,2041)	2,500
LS MW[1] (SE)	0,087 (0,3417)	-0,152 (0,4537)	-0,071 (0,0000)	2,429 (0,0000)
[95 %-KI][1]	[-0,603, 0,777]	[-1,069, 0,764]	N/A	N/A
p-Wert[2]	0,6777		N/A	
[95 %-KI][2]	[-0,915, 1,394]		N/A	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe und BPI zu Baseline als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe und BPI zu Baseline als Faktor

N/A = not available (nicht verfügbar)

[60]

Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für weiße Patienten für die Veränderung von Baseline beim LVMi.

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für ‚Veränderung von Baseline beim LVMi'

Veränderung von Baseline beim LVMi [g/m^2]				
Subgruppe	**BMI ≤ 25 kg/m^2**		**BMI > 25 kg/m^2**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	15	7	16	6
MW (SD)	-8,475 (14,4937)	1,643 (14,9807)	-4,799 (9,4287)	-6,282 (14,8277)
LS MW[1] (SE)	-8,475 (3,7804)	1,643 (5,5340)	-4,799 (2,7573)	-6,282 (4,5026)
[95 %-KI][1]	[-16,361, -0,590]	[-9,901, 13,186]	[-10,551, 0,952]	[-15,674, 3,111]
p-Wert[2]	0,1467		0,7818	
[95 %-KI][2]	[-24,098, 3,862]		[-9,531, 12,496]	

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe als Faktor

Ein Patient wurde aus der Analyse ausgeschlossen aufgrund fehlender Angaben zum BMI zu Baseline.

[60]

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung von Baseline für den LVMi in den nach BMI zu Baseline getrennt ausgewerteten Gruppen.

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse nach BMI zu Baseline für ‚Veränderung von Baseline beim Mental Component Score des SF-36'

Veränderung von Baseline beim Mental Component Score (MCS) des SF-36				
Subgruppe	**BMI ≤ 25 kg/m²**		**BMI > 25 kg/m²**	
Behandlungsgruppe	Migalastat	ERT	Migalastat	ERT
Anzahl der Patienten	16	7	15	9
MW (SD)	0,173 (9,5049)	-5,186 (3,8069)	-0,025 (9,1336)	3,312 (7,2564)
LS MW[1] (SE)	0,142 (1,6204)	-5,117 (2,4498)	0,007 (2,2406)	3,259 (2,8941)
[95 %-KI][1]	(-3,238, 3,522)	(-10,227, -0,007)	(-4,653, 4,666)	(-2,760, 9,278)
p-Wert[2]	0,0885		0,3848	
[95 %-KI][2]	(-0,868, 11,386)		(-10,871, 4,367)	

Niedrigere Werte stehen für eine schwerere Symptomatik

[1] LS MW und KI aus Modell mit Behandlungsgruppe und MCS zu Baseline als Faktor

[2] 95 %-KI für LS MW Differenz und p-Wert für Vergleich zwischen den Behandlungen basieren auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe und MCS zu Baseline als Faktor

Ein Patient wurde aus der Analyse ausgeschlossen aufgrund fehlender Angaben zum BMI zu Baseline.

[60]

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Veränderung des Mental Component Score des SF-36 von Baseline in den nach BMI zu Baseline getrennt ausgewerteten Gruppen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Es wurden Daten zu den vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst.

In den Studien 011 und 012 wird die Dimension Mortalität über das Auftreten von Todesfällen, die im Rahmen der Sicherheitsauswertung der Studien erfasst wurden, abgebildet. In beiden Studien ist kein Todesfall aufgetreten.

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt über insgesamt 11 verschiedene Endpunkte. Die Nierenfunktion wurde anhand der jährlichen Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen (measured, $mGFR_{iohexol}$) bzw. geschätzt (estimated, $eGFR_{CKD-EPI}$). Die Änderung des linksventrikulären Masseindex (LVMi), die Veränderung des gelösten Globotriaosylsphingosins (Lyso-Gb-3) sowie die α-Galaktosidase A (α-GAL A)-Aktivität wurden ebenso gleichermaßen in beiden Studien 011 und 012 erfasst wie das Schmerzerleben, deren Erhebung anhand des Brief Pain Inventory-Short Form-Fragebogens (BPI-SF) erfolgte. Ausschließlich in 011 erhoben wurden die Anzahl der Globotriaosylceramid (GL-3)-Inklusionen sowie die gastrointestinale Gesundheit, erfasst durch den Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)-Fragebogen. In Studie 012 wurden zusätzlich noch drei kombinierte Endpunkte (ein kardialer, ein renaler und ein zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt) erhoben. Unterstützend werden zudem Langzeitergebnisse der Extensionsstudie 041 zu den Endpunkten ‚Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$' und ‚ECHO-Untersuchungen (LVMi)' dargestellt.

Die Dimension Lebensqualität wird anhand des Short Form-36 Version 2 erfasst.

Für Studie 011 wurde als primärer Endpunkt der Anteil der Patienten mit 50 % Reducktion der GL-3-Inklusionen von Baseline bis Monat 6 gewählt. In Studie 012 war die jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate ($eGFR_{CKD-EPI}$ und $mGFR_{iohexol}$) der primäre Endpunkt.

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte ‚Unerwünschte Ereignisse' (UE), ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse' (SUE) sowie ‚Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen'.

Einfluss von Migalastat auf die Nierenfunktion

Typisch für die Manifestation der Fabry-Erkrankung ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Speziell verantwortlich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sind Schäden an Niere, Herz und Gehirn. [3] Die bei Morbus Fabry auftretenden Symptome werden durch eine Enzymfehlfunktion der α-GAL A hervorgerufen. Es kommt zu Akkumulationen von GL-3, die als Inklusionen z. B. im Nierengewebe zu sehen sind. Es wird angenommen, dass eine Rückbildung dieser Akkumulationen die normale Nierenfunktion erhält und einer Niereninsuffizienz bei Fabry-Patienten vorbeugt. [4] Ein Rückgang der GL-3-Inklusionen ist ein Indikator für die Wiederherstellung der Funktion des Enzyms. Durch Wiederherstellung der α-GAL A-Aktivität durch Migalastat kann GL-3 wieder abgebaut und damit seine zellschädigende Wirkung nachhaltig verringert werden.

In der Studie 011 werden ERT-naive Patienten verglichen, die innerhalb der ersten 6 Monate der Studie Migalastat oder Placebo erhalten haben. Es konnte gezeigt werden, dass Migalastat die Anzahl der GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren des Nierengewebes nach 6 Monaten durchschnittlich um -0,224 ml/min/1,73m² reduziert, während es unter Placebo zu einem Anstieg um 0,106 ml/min/1,73m² kam. Diese Reduktion um -0,3 ml/min/1,73m² von Migalastat gegenüber Placebo ist statistisch signifikant mit p = 0,0078 (95 %-KI [-0,6, -0,1]).

Ein ähnlicher Effekt stellt sich bei den Patienten der Placebo-Gruppe nach dem Wechsel zu Migalastat ein, die durchschnittliche Anzahl der GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare sinkt im Vergleich zu Monat 6 signifikant um -0,320 ml/min/1,73m² (p = 0,014; 95 %-KI [-0,5719, -0,0677]).

Aus Subgruppenanalysen geht weiterhin hervor, dass für den Endpunkt ‚Veränderung der GL-3-Inklusionen von Baseline' das Geschlecht sowie der Body Mass Index (BMI) zu Baseline als Effektmodifikatoren angesehen werden können. Während die Anzahl der GL-3-Inklusionen bei Männern gegenüber einer Placebo-Behandlung signifikant geringer war (p = 0,006; 95 %-KI [-2,112, -0,443]), konnte für Frauen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (p = 0,8216; 95 %-KI [-0,113, 0,141]).
Für Patienten mit einem BMI > 25 kg/m^2 zu Baseline ist der Unterschied zwischen Migalastat und Placebo für diesen Endpunkt signifikant (p = 0,0186; 95 %-KI [-0,679, -0,069]). Bei einem BMI $\leq$ 25 kg/m^2 war jedoch kein signifikanter Unterschied zu erkennen (p = 0,2856; 95 %-KI [-4,221, 8,484]).

Der positive Effekt von Migalastat auf die Nierenfunktion zeigt sich auch durch eine Stabilisierung der jährlichen Filtrationsrate der Niere. Die GFR wurde in den Studien 011 und 012 sowohl anhand der Iohexol-Clearance gemessen (measured GFR, $mGFR_{iohexol}$) als auch mit Hilfe der CKD-EPI-Gleichung abgeschätzt (estimated GFR, $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$). Zwar zeigt sich für beide Endpunkte nach 6 Monaten keine signifikante Verbesserung der Nierenfunktion gegenüber Placebo ($mGFR_{iohexol}$: p = 0,2563, 95 %-KI [-31,9, 8,7] bzw. $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$: p = 0,5729, 95 % -KI [-12,3, 6,7]), es konnte jedoch für beide Raten eine Stabilisierung der Nierenfunktion in der OLE-Phase nachgewiesen werden. Die jährliche Änderung der $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ entspricht hier im Mittel -0,3 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-1,645, 1,035]) bzw. -1,51 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-4,201, 1,180]) für $mGFR_{iohexol}$. Dieser Wert ist vergleichbar mit der natürlicherweise auftretenden, altersbedingten Abnahme bei gesunden Individuen, die mit ca. -1 ml/min/1,73 m^2 angegeben wird [5].

Aus der Analyse der Daten der Studie 012 zeigt sich darüber hinaus die Nichtunterlegenheit bezogen auf die Wirksamkeit von Migalastat gegenüber ERT. Während es sich bei den Patienten der Studie 011 um ERT-naive Patienten handelte, wurden in die Studie 012 nur ERT-vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die zu Beginn der Studie auf Migalastat umgestellt oder aber weiterhin mit ERT behandelt wurden.

Die Ergebnisse der Studie 012 zeigen sowohl für die mGFR als auch für die eGFR eine Vergleichbarkeit von Migalastat gegenüber ERT aufgrund sich vollständig überlappender Konfidenzintervalle. Für die Messung der GFR mittels Iohexol ergaben sich Werte von -4,354 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,651, 1,056]) für Migalastat und -3,238 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,809, 1,334]) für ERT. Der Gruppemunterschied liegt bei -1,116 ml/min/1,73 m² (p = 0,6915, 95 %-KI [-6,740, 4,508]). Auch für die jährliche Rate der Veränderung der $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ gelten die Therapien als vergleichbar. Bei Migalastat-Patienten beträgt die $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ -0,397 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-2,272, 1,478]) und unter ERT beträgt sie -1,031 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-3,636, 1,575]). Die Behandlungsgruppen unterscheiden

sich mit 0,63 ml/min/1,73 m² nicht signifikant voneinander (p = 0,6919, 95 %-KI [-2,566, 3,834].

In einer gepoolten Analyse über beide Studien wurde jeweils die Veränderung der GFR von Baseline bis Monat 18 für alle Patienten unter Migalastat gegenüber ERT verglichen. Unter Migalastat beträgt die jährliche Änderung der $mGFR_{iohexol}$ -3,37 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-5,63, -1,11]), unter ERT -2,21ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-7,06, 2,64]). Für die jährliche Änderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ unter Migalastat ergab sich ein Wert von -1,03 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-1,95, -0,11]), was ebenfalls der normalen, altersbedingten jährliche Abnahme der GFR gesunder Menschen von ca. -1 ml/min/1,73m^2 entspricht [5]. Der Wert unter ERT betrug -3,52 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-7,44, 0,40]).

Einfluss von Migalastat auf die Funktion des Herzens

Im natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry steigt der LVMi zunehmend an, wenn Patienten unbehandelt bleiben [6; 7]. Für die Patienten der Studie 011 konnte zwar kein Vorteil gegenüber Placebo gezeigt werden (p = 0,3636, 95 %-KI [-2,749, 7,325]) - die geschätzte Veränderung von Baseline bis Monat 6 beträgt für Migalastat-Patienten 0,802 g/m² und für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, -1,486 g/m². Die Ergebnisse der OLE-Phase zeigen jedoch eine signifikante Reduktion des LVMi um -7,7 g/m² (95 %-KI [-15,4, -0,01]) für alle Patienten nach 18 (Placebo) bzw. 24 Monaten (Migalastat) unter Migalastat.

Für Teilnehmer der Studie 012 zeigt sich ein Vorteil von Migalastat gegenüber ERT: Im Mittel reduzierte sich der LVMi für die Patienten der Migalastat-Gruppe signifikant um -6,578 g/m² (p = 0,0206, 95 %-KI [-11,010, -2,146]), während für die Patienten der ERT-Gruppe keine signifikante Reduktion gemessen werden konnte (-2,015 g/m², p = 0,8518, 95 %-KI [-10,993, 6,963]). Auch für Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) zu Baseline zeigte sich eine Nichtunterlegenheit von Migalastat gegenüber ERT (p = 0,2416, 95 %-KI [-28,864, 8,015]). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch in der gepoolten Analyse, in der alle Migalastat-Patienten aus Studie 011 und 012 mit den ERT-Patienten verglichen wurden. Sowohl für alle Patienten als auch für Patienten mit LVH war die Reduktion des LVMi nach 18 Monaten gegenüber der Baseline signifikant mit -8,7 g/m² (95 %-KI [-13,2, -4,2]) bzw. -12,8 g/m² (95 %-KI [-20,6, -4,9]). Darüber hinaus zeigte sich jeweils ein Vorteil von Migalastat gegenüber ERT in der gepoolten Analyse. Dieser betrug für alle Patienten -6,0 g/m² (95 %-KI [-15,5, 3,6]) und für Patienten mit LVH zu Baseline -16,6 g/m² (95 %-KI [-35,9, 2,6]). Eine signifikante Reduktion des LVMi unter Migalastat kann zudem auch in den vorläufigen Ergebnissen der Extensionsstudie 041 beobachtet werden (p =0,0013, 95 %-KI [-26,2, -7,9]).

Die im natürlichen Krankheitsverlauf beschriebene Entwicklung eines ansteigenden LVMi kann unter Migalastat folglich positiv beeinflusst werden, wodurch das Risiko für kardiale Komplikationen reduziert werden kann.

Einfluss von Migalastat auf die kombinierten Endpunkte

In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurden für die Studie 012 kombinierte Endpunkte definiert, die Ereignisse in den 3 am häufigsten betroffenen Organsystemen Herz, Niere und Gehirn sowie die Anzahl an Todesfällen umfassen. Hierzu wurden jeweils Patienten mit mindestens einem kardialen, renalen bzw. zerebrovaskulären Ereignis erfasst. Alle drei kombinierten Endpunkte sind patientenrelevant.

Für jeden der drei kombinierten Endpunkte besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Migalastat und ERT mit p = 0,3265 (RR = 0,35, 95 %-KI [0,06, 1,92] für den kardialen kombinierten Endpunkt, p = 0,5191 (RR = 0,71, 95 %-KI [0,29, 1,72]) für den renalen kombinierten Endpunkt und p = 0,3462 (RR = N/A, 95 %-KI [N/A]) für den zerebrovaskulären kombinierten Endpunkt. In der Zusammenfassung der drei Endpunkte in Tabelle 4-126 zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Migalastat gegenüber der ERT (p = 0,3618, RR = 0,66, 95 %-KI [0,32, 1,38]). Unter den Migalastat-Patienten hatten 29 % (10/34 Patienten) ein kardiales, renales oder zerebrovaskuläres Ereignis, in der ERT-Gruppe waren es 44 % (8/18 Patienten). Todesfälle sind nicht aufgetreten.

Tabelle 4-126: Zusammengefasster kombinierter Endpunkt

Studie 012	**Zusammengefasster kombinierter Endpunkt**			
Behandlungsgruppe		**Migalastat**	**ERT**	**RR [95 %-KI] p-Wert**
Anzahl der Patienten	N	34	18	
kardiales Ereignis in den ersten 18 Monaten der Studie	n (%)	2 (6)	3 (17)	0,35 [0,06, 1,92] 0,3265
renales Ereignis in den ersten 18 Monaten der Studie	n (%)	8 (24)	6 (33)	0,71 [0,29, 1,72] 0,5191
zerebrovaskuläres Ereignis in den ersten 18 Monaten der Studie	n (%)	0	1 (6)	N/A N/A 0,3462
Tod in den ersten 18 Monaten der Studie	n (%)	0	0	N/A
Klinischer kombinierter Endpunkt aus allen Ereignissen	n (%) [95 %-KI]	10 (29,4) [15,1, 47,5]	8 (44,4) [21,5, 69,2]	0,66 [0,32, 1,38] 0,3618
Der kombinierte Endpunkt umfasst nur Patienten, die entweder ein kardiales, renales oder zerebrovaskuläres Ereignis hatten oder starben. Ein Patient konnte auch mehr als eines dieser Ereignisse haben, wurde jedoch nur einmal gezählt. In der ERT-Gruppe hatten 2 Patienten jeweils ein Ereignis in der kardialen und der renalen Kategorie. Prozentangaben basieren auf der mITT-Population. Quelle: [57] & [60]				

Einfluss von Migalastat auf Plasma-Lyso-Gb-3 und α-GAL A-Aktivität

Die Endpunkte ‚Plasma-Lyso-Gb-3' und ‚α-GAL A-Aktivität' geben ebenfalls Aufschluss darüber, inwiefern die Funktion des Enzyms wiederhergestellt ist, und sind daher ebenfalls patientenrelevant und klinisch bedeutsam.

Für den Krankheitsmarker Plasma-Lyso-Gb-3 zeigt sich in der Studie 011 ein signifikanter Vorteil von Migalastat gegenüber Placebo. Nach Abschluss der Phase 1 lag der Wert im Mittel um -10,58 nmol/l niedriger als zu Baseline. Unter Placebo wurde hingegen ein Anstieg um 0,83 nmol/l verzeichnet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Migalastat (p = 0,0033, 95 %-KI [-18,7, -4,1]). Nach Abschluss der ersten Studienphase erhielten auch die Placebo-Patienten fortan Migalastat und auch hier konnte eine signifikante Reduktion durch den Wechsel zu Migalastat erreicht werden (-16,06 nmol/l, p = 0,0105 95 %-KI [-33,06, 0,93]).

Da alle Patienten der Studie 012 bereits ERT erhielten, als sie die Einnahme von Migalastat begannen, hatten sie schon zu Beginn der Studie keine erhöhten Mengen an Plasma-Lyso-Gb-3. Im Gegensatz zu unbehandelten Fabry-Patienten steigt dieser Marker unter ERT nicht an. Die Menge an Plasma-Lyso-Gb-3 zeigte sich stabil niedrig bei Patienten, die Migalastat erhielten: es kam weder unter Migalastat noch unter ERT zu signifikanten Änderungen im Plasma-Lyso-Gb-3.

Zusätzlich zu diesen Ergebnissen liegen Subgruppenergebnisse für den Endpunkt, Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3' von Baseline vor, die für Männer einen Unterschied zugunsten der ERT-Behandlung gegenüber Migalastat zeigen. Dieser Unterschied ist signifikant (p = 0,0258; 95 %-KI [1,581, 21,432]). Für Frauen bestätigte sich dieser Unterschied nicht (p = 0,1798; 95 %-KI [-0,322, 1,624]).

Der Effekt von Migalastat zeigt sich auch in der Enzymaktivität der α-GAL A. In Phase 1 der Studie 011 steigt die Enzymaktivität um 2,447 nmol/h/mg bei den Migalastat-Patienten an, während es unter Placebo zu einem weiteren Abfall um -0,102 nmol/h/mg kommt. Für die Patienten, die von Beginn an Migalastat erhielten, konnte auch in Phase 2 ein positiver Effekt beobachtet werden (1,176 nmol/h/mg). Ein deutlich größerer Effekt zeigte sich jedoch für die Placebo-Gruppe nach der Umstellung auf Migalastat (3,602 nmol/h/mg). Hier steigt die Enzymaktivität direkt nach Umstellung signifikant an (p = 0,0158, 95 %-KI [0,878, 6,326]) und bleibt dauerhaft erhalten. Im Gegensatz zur ERT-Therapie (-0,437 nmol/h/mg, 95 %-KI [-1,759, 0,885]) zeigt sich unter Migalastat in Studie 012 ein signifikanter Anstieg der α-GAL A-Aktivität um 5,393 nmol/h/mg (95 %-KI [2,738, 8,047]).

Einfluss von Migalastat auf das Schmerzerleben und Gastrointestinale Beschwerden

Das Schmerzerleben der Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe der Schweregrad-Komponente des Fragebogens BPI-SF erhoben. Die Schmerzskala umfasst Werte zwischen 0 und 10, wobei ein Wert von 10 die stärksten vorstellbaren Schmerzen wiederspiegelt. Während das Schmerzerleben im Mittel unter Migalastat zwischen den einzelnen

Studienphasen der Studie 011 weitestgehend vergleichbar blieb, konnte nach einem Wechsel von Placebo zu Migalastat ein Rückgang verzeichnet werden. Für die Patienten der Studie 012 kam es sowohl unter Migalastat als auch unter ERT zu keiner signifikanten Veränderung im Schmerzerleben während der Studienzeit. Die Veränderung nach 18 Monaten gegenüber der Baseline betrug 0,15 Punkte (p = 0,6657, 95 %-KI [-0,566, 0,875]) für die Migalastat- und -0,19 Punkte (p = 0,4179, 95 %-KI [-0,976, 0,594]) für die ERT-Patienten.

Gastrointestinale Beschwerden wurden nur in Studie 011 und mittels GSRS-Fragebogen erhoben. Bei der Auswertung der Phase 1-Population konnte nach 6 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung unter Migalastat gegenüber Placebo auf der Subskala Diarrhö beobachtet werden (-0,5 Punkte, p = 0,0264, 95 %-KI [-1,0, -0,1]). Für das Auftreten von Diarrhöen, die im GSRS abgefragt werden, ist das Alter ein Effektmodifikator. Dabei zeigte sich, dass Migalastat-Patienten mit einem Alter unter 45 Jahren (Median) signifikante Verbesserungen in der Subskala Diarrhö gegenüber Placebo erlebten (p = 0,0112; 95 %-KI [-1,6, -0,2]). Für Patienten über 45 Jahre war der Effekt nicht signifikant.

Es wurde zudem eine Auswertung für Patienten der Studie 011 mit gastrointestinalen Symptomen zu Studienbeginn durchgeführt, um einen möglichen positiven Effekt von Migalastat auf schon bestehende Einschränkungen zu erkennen. Auf der Subskala für Reflux konnte für Migalastat eine signifikanter Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden (-1,2 Punkte; p = 0,0465; 95 % KI [-2,4, -0,0]).

Ebenfalls signifikante Verbesserungen lassen sich in der OLE-Phase der Studie 011 nach 24 Monaten (für Patienten, die zu Beginn direkt Migalastat erhielten) bzw. 18 Monaten (für Patienten, die die ersten 6 Monate Placebo erhielten) beobachten. Unter Migalastat verbesserten sich die Symptome Diarrhö signifikant um -0,5 Punkte (p = 0,0110, 95 %-KI [-0,9, -0,1]) und Verdauungsstörungen um -0,4 Punkte (p = 0,0299, 95 %-KI [-0,7, -0,04]). Diese Daten sind die bisher einzigen Beobachtungen, die doppelblind und Placebo-kontrolliert einen wesentlichen Effekt von Migalastat auf gastrointestinale Symptome bei der Fabry-Erkrankung zeigen.

Einfluss von Migalastat auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität von Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe des Short Form-36 Version 2 erfasst. Die Auswertung der Studie 011 zeigt keine signifikanten Effekte einer Migalastat-Behandlung auf die Lebensqualität.

Für Patienten der Studie 011, die schon zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen, zeigte sich unter Migalastat eine signifikante Verbesserung auf den Subskalen ‚Vitalität' (4,031 Punkte; 95 %-KI [0,072, 7,990]) und ‚Allgemeine Gesundheit' (4,532 Punkte; 95 %-KI [0,204, 8,860].

Keine signifikanten Effekte auf die Lebensqualität zeigten sich in der Studie 012. Sowohl unter Migalastat als auch unter ERT waren die Änderungen von Baseline in den Dimensionen PCS und MCS nicht signifikant.

Bewertung der Sicherheit von Migalastat

In der Studie 011 wurden bei dem Auftreten unerwünschter Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen der Migalastat- und der Placebo-Gruppe beobachtet. Bei 91,2 % der Migalastat- und bei 90,9 % der Placebo-Patienten trat mindestens ein UE auf (p = 1,0000, RR = 1,00, 95 %-KI [0,86, 1,17]). Auch in Phase 2 sowie der OLE-Phase sind die Anteile vergleichbar mit 79 zu 80 % (Phase 2) sowie 83 zu 86 % (OLE).

Des Weiteren zeigt sich Vergleichbarkeit zwischen Migalastat und ERT in der Studie 012; auch hier sind keine signifikanten Unterschiede zu beobachten (p = 1,0000, RR = 0,99, 95 %-KI [0,88, 1,12]).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in Phase 1 der Studie 011 bei 2 Migalastat-Patienten (5,9 %) und bei 4 Placebo-Patienten (12,1 %) auf (p = 0,4275, RR = 0,49, 95 %-KI [0,10, 2,47]). Beide als SUE eingestuften Ereignisse in der Migalastat-Gruppe standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Auch in Bezug auf die SUE besteht zwischen den Therapiearmen Migalastat und ERT kein signifikanter Unterschied (p = 0,3399, RR = 0,58, 95 %-KI [0,24, 1,43]).

Es gab insgesamt zwei Fälle von Therapieabbrüchen aufgrund von UE, die als nicht kausal zur Studienmedikation bewertet wurden. In Studie 012 hat kein Patient die Therapie abgebrochen. Im Rahmen der Erhebung der Sicherheitsendpunkte sind auch Todesfälle erfasst worden. Innerhalb der Studien ist jedoch kein Patient verstorben.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit

den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 0 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung –***

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-135: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studie 041	nein	ja	laufend	Okt 2011 vermutlich bis Jul 2016*	Migalastat
Studie 042	nein	ja	laufend, es liegen noch keine Daten vor	Okt 2014 bis Okt 2019*	Migalastat
*Quelle: Registereintrag bei clinicaltrials.gov					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand des Studienstatus ist der 15.03.2016.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurde keine Literaturrecherche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Es wurde keine Registersuche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-136: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Studie 041	ja	ja	nein	nein*	ja [65]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

*Angaben stammen aus dem CTD 2-7-3 [45], die Studie läuft noch
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-137: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

Studie 041	1-armige, Open-Label-Interventionsstudie,
	Extensionsstudie zu Phase-III Studien 011 und 012
		Patienten, die 011 beendet haben (zukünftig sollen auch Patienten aus der 012 in die Studie aufgenommen werden)	noch laufend,
			67 Patienten eingeschlossen im Okt 2014
				ca. 5 Jahre	Okt 2011 vermutlich bis Jul 2016
					Spanien Belgien, US, Dänemark, Brasilien, Frankreich, UK, Australien, Kanada, Türkei, Italien, Österreich, Argentinien, Ägypten
						Primäre Endpunkte:
						- UE/SUE innerhalb von 5 Jahren
						- Veränderung seit Baseline:
						  - der Vitalzeichen (Blutdruck, Herz Rate)
						  - von Laborparametern (Blut-, Urinanalysen)
						  - Elektrokardiogramm
						  - ECHO
						Sekundäre Endpunkte:
						  - $eGFR_{MDRD}$
						  - 24-h Urinanalyse
						  - LVMi und LV Ejektionsfraktion
						  - α-GAL A-Aktivität in Leukozyten
						  - Schmerzempfinden mittels BPI
						  - HRQoL mittels SF-36v2

UE = unerwünschte Ereignisse, SUE = schwerwiegende UE, US = United States, UK = United Kingdom, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, mGFR = gemessene GFR, LV = linksventrikulär, LVMi = linksventrikulärer Masse-Index, BPI = Brief Pain Inventory, HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)

Tabelle 4-138: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Migalastat**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie 041	1 Kapsel entsprechend 123 mg Migalastat oral jeden 2. Tag	Patienten hatten die Studie 011 beendet (zukünftig werden auch Patienten aus 012 eingeschlossen)

Da die Teilnehmer der Studie 041 schon zuvor Migalastat in Studie 011 erhalten hatten, wurde zu Beginn der Studie 041 eine Auswertung zur Dauer der Migalastat-Behandlung insgesamt erstellt.

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Patienten bzgl. Exposition gegenüber Migalastat – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 041	**Anzahl der Patienten (%)** [1]	
Parameter	**Randomisiert in Migalastat-Arm**	**Randomisiert in Placebo-Arm**
Randomisiert	34	33
Amenable Mutationen	28 (82,4)	22 (66,7)
Eingeschlossen in 011	19 (67,9)	16 (72,7)
Weitere Teilnahme in 041	16 (57,1)	16 (72,7)
Dauer der Exposition gegenüber Migalastat		
≥ 6 Monate	28 (100)	18 (81,8)
≥ 12 Monate	25 (89,3)	18 (81,8)
≥ 18 Monate [2]	22 (78,6)	18 (81,8)
≥ 24 Monate	21 (75,0)	15 (68,2)
≥ 30 Monate	17 (60,7)	14 (63,6)
≥ 36 Monate	14 (50,0)	11 (50,0)
≥ 42 Monate	11 (39,3)	4 (18,2)
≥ 48 Monate	4 (14,3)	1 (4,5)
≥ 54 Monate	0	1 (4,5)
≥ 60 Monate	0	0

[1] = Prozent-Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit *amenable* Mutationen

[2] = Ausgewiesen als Zeitfenster der Visiten, d. h.18 Monats-Daten repräsentieren Patienten, die mindestens 17 Monate Migalastat erhalten haben

Quelle: [45] Tabelle 26

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

In den beiden zuvor dargestellten Phase-III RCT-Studien (011 und 012) erhielten Patienten Migalastat für bis zu 18 bzw. 24 Monate. Die Studie 041 wurde entwickelt als multizentrische Open-Label-Extensionsstudie, um den Patienten weiterhin Zugang zu Migalastat zu gewähren und Langzeitdaten zu gewinnen. Eine Baseline-Untersuchung für 041 wird zu dem Zeitpunkt durchgeführt an dem ein Patient die vorhergehende Studie beendet. Darauf folgen Visiten alle 6 Monate. Die Ziele der Studie sind die Langzeitbeobachtung in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakodynamik der Migalastat-Therapie bei Patienten mit Morbus Fabry. Die Beständigkeit der Wirksamkeit von Migalastat wird anhand von GFR- sowie LVMi-Bestimmungen untersucht. Die Teilnehmer erhalten zulassungskonform 123 mg Migalastat als Kapsel jeden 2. Tag.

Im Oktober 2014 waren schon 67 Patienten eingeschlossen. Die längste Exposition gegenüber Migalastat inklusive der Zeiten in vorhergehenden Studien (011 und 012, FAB-CL-205) betrug 8,8 Jahre.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-140: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 041	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Als offene, 1-armige Interventionsstudie ist das Verzerrungspotenzial insgesamt als hoch einzustufen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 $GFR_{CKD-EPI}$ – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Operationalisierung von $GFR_{CKD-EPI}$ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 041	Folgende Formel liegt der Berechnung der $eGFR_{CKD-EPI}$ zugrunde [22]: $eGFR_{CKD-EPI}$ = 141 * min (Serumkreatinin/κ,1)α * max (Serumkreatinin/κ,1) - 1,209 * 0,993(Alter) * 1,1018 (falls weiblich) * 1,159 (falls farbig), wobei κ 0,7 ist für Frauen und 0,9 für Männer, α -0,329 für Frauen ist und -0,411 für Männer, min steht für das Minimum des Serumkreatinins/κ oder 1, max steht für das Maximum des Serumkreatinins /κ oder 1.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die mittlere jährliche Rate der Veränderung der $GFR_{CKD-EPI}$ (± SEM) der Patienten zum Ende der Studie 011 beträgt -0.30 ± 0.66 ml/min/1,73 m^2/Jahr. Daraus wird geschlossen, dass die Nierenfunktion über 24 Monate hinweg unter Migalastat stabil gehalten wird. Aus den bisherigen Daten der Studie 041 geht hervor, dass die $GFR_{CKD-EPI}$ auch über eine Zeit von 36 Monaten (min. 18 max. 54 Monate) stabilisiert bleibt mit -0.81 ml/min/1,73m^2/Jahr [95 %-KI -2,00, 0,37]. Der Langzeiteffekt von Migalastat ist damit vergleichbar zu der natürlichen Abnahme der Nierenfunktion bei gesunden Individuen, der mit -1 ml/min/1,73m^2/Jahr angegeben wird [5]. Für unbehandelte Fabry-Patienten wird die Abnahme der Nierenfunktion mit der Zeit deutlich höher angegeben mit -2,2 bis -12 ml/min/1,73m^2/Jahr [9-14].

4.3.2.3.3.2 LVMi – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: Operationalisierung von LVMi – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 041	Die ECHO-Untersuchung und Bestimmung des LVMi wurde wie schon unter 4.3.1.3.1.8 beschrieben durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-143: LVMi (g/m^2) Veränderung von Baseline bis 30/36 Monate unter Migalastat in Studie 011 und 041

	Statistik	Alle Patienten (N = 48)	LVH zu Baseline (N = 11)
Baseline	N	44	11
	MW (SD)	96,5 (32,9)	138,9 (37,1)
Veränderung zu Monat 18/24	n	27	8
	MW [95 %-KI]	-7,7 [-15,4, -0,01]	-18,6 [-38,2, 1,0]
Veränderung zu Monat 30/36	n	15	4
	MW [95 %-KI]	-17,0 [-26,2, -7,9]	-30,0 [-57,9, -2,2]

N = Patienten in der Population, n = Patienten in der Analyse, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, [95 %-KI] = 95 % - Konfidenzintervall

Die Baseline-Werte für Patienten, die in Phase 1 Placebo erhielten, wurden als 18- bzw. 30 Monatswerte bezeichnet. Die 24- bzw. 36 Monatswerte entsprechen den Patienten, die schon seit Beginn der Studie 011 Migalastat bekamen.

Quelle:[45]

Die mittlere Veränderung des LVMi der Patienten zum Ende von Studie 011 (18 bzw. 24 Monate) betrug:

- für alle Patienten: -7,7 g/m^2 [95 %-KI -15,4, -0,01]
- für Patienten mit LVH zu Baseline: -18,6 g/m^2 [95 %-KI -38,2, 1,0].

Nach 30 (für Placebo-Patienten aus Phase 1 der 011) bzw. 36 Monaten (für Migalastat-Patienten aus Phase 1 der 011) unter Migalastat sank der LVMi weiter auf:

- für alle Patienten: -17,0 g/m^2 [95 %-KI -26,2, -7,9]
- für Patienten mit LVH zu Baseline (4 Patienten): -30,0 g/m^2 [95 %-KI -57,9, -2,2].

Die beobachtete Reduktion des LVMi unter Migalastat ist noch deutlich positiver zu werten, im Vergleich mit unbehandelten Patienten, deren LVMi im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt [6; 15].

4.3.2.3.3.3 Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 041	Unter dem Endpunkt Sicherheit werden alle gemeldeten UE, UE mit schwerer Ausprägung sowie die hauptsächlich betroffenen System Organ Klassen (SOC) der Studie 041 zusammengefasst. Die detaillierte Operationalisierung kann den Abschnitten 4.3.1.3.1.13 und 4.3.1.3.1.15 entnommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Studie 041 zum Zeitpunkt der Auswertung (10. Oktober 2014) hatte 1 Patient (1 %), die Studie aufgrund eines UEs beendet. Es wurden 17 SUEs bei 14 Patienten gemeldet von denen keines im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Die UE, denen bei Migalastat ein spezielles Interesse gilt, betreffen renale und hepatische Ereignisse. Es konnte keine Auffälligkeiten im Auftreten der UE in den beiden SOC beobachtet werden. Ebenfalls von Bedeutung sind die aufgetretenen Todesfälle. Eine 64-jährige Patientin starb an im Laufe der Studie Brustkrebs und ein 63-jähriger Mann wurde tot in seiner Wohnung aufgefunden. Der Mann hatte diverse Vorerkrankungen (Übergewicht, TIA, mehrere Bypass-OPs, Stent-Implantation, Herzschrittmacher, starker Raucher). Beide Todesfälle wurden nicht mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht.

Tabelle 4-145: Die am häufigsten aufgetretenen UE nach Preferred Term (berichtet von ≥ 5 % der Patienten) aus Studie 041

UE nach Preferred Term	**Migalastat (N = 67)** **n (%)**
Diarrhö	11 (16)
Kopfschmerzen Nasopharyngitis Schmerzen in Extremitäten	9 (13)
Gelenkschmerzen Schwindel Müdigkeit Übelkeit	8 (12)
Grippe	7 (10)
Rückenschmerzen Fieber Harnwegsinfekte	6 (9)
Vorhofflimmern Verstopfung Parästhesie Gleichgewichtsstörung	5 (7)
Blähungen Prellung Husten Muskelschmerzen Periphere Ödeme Schmerzen Infekt der oberen Atemwege	4 (6)
Patienten, die mehr als einmal ein UE mit demselben PT berichteten, wurden für diesen PT nur einmal gezählt, jeweils mit der höchsten Schwerekategorie N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: [64] Tabelle 40	

Tabelle 4-146: UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Häufigkeit und Preferred Term aus Studie 041

UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Häufigkeit und Preferred Term aus Studie 041	**Migalastat (N = 67) n = 49**
UE als Preferred Term (PT)	**n (%) Patienten**
Diarrhö	4 (6)
Schwindel	2 (3)
Abnahme der GRF	2 (3)
Vitamin D Mangel	1 (1)
Oberbauchschmerzen	1 (1)
Aggression	1 (1)
Haarausfall	1 (1)
Gelenkschmerzen	1 (1)
Rückenschmerzen	1 (1)
Gallendilatation	1 (1)
Blutwerte für Kreatin-Phosphokinase erhöht	1 (1)
Änderung der Stuhlgewohnheiten	1 (1)
Cheilitis	1 (1)
Beschwerden in der Brust	1 (1)
Verstopfung	1 (1)
Dyskinesie	1 (1)
Verdauungsstörung	1 (1)
Müdigkeit	1 (1)
Flankenschmerz	1 (1)
Kropf	1 (1)
Rektalblutung	1 (1)
Kopfschmerzen	1 (1)
Hitzewallungen	1 (1)
Hyperhidrose	1 (1)
Ungeduld	1 (1)
abnormale Leberfunktionstests	1 (1)
Bewegungsstörung	1 (1)
Schleimhaut Trockenheit	1 (1)
Muskelschwäche	1 (1)
Myokardischämie	1 (1)
Übelkeit	1 (1)

UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Häufigkeit und Preferred Term aus Studie 041	**Migalastat (N = 67) n = 49**
UE als Preferred Term (PT)	**n (%) Patienten**
Parästhesie	1 (1)
Proteinurie	1 (1)
Niesen	1 (1)
Gleichgewichtsstörung	1 (1)
Vitiligo	1 (1)
Vulvovaginalkandidose	1 (1)
Ganzkörperjuckreiz assoziiert mit nächtlichen Hitzewallungen	1 (1)
Verschlechterung von Parästhesien und Schmerzen in der Peripherie	1 (1)
Patienten, die mehr als einmal ein UE mit demselben PT berichteten, wurden für diesen PT nur einmal gezählt, jeweils mit der höchsten Schwerekategorie N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: [64] Tabelle 37	

Von 67 eingeschlossenen Patienten berichteten 61 ein über mindestens ein UE (91 %). Es wurden insgesamt 485 UEs gemeldet, von diesen standen 49 UE vermutlich im Zusammenhang mit der Medikation (bewertet als Zusammenhang möglich, wahrscheinlich oder gesichert) und 436 UE wurden nicht als ‚nicht mit der Medikation zusammenhängend' bewertet. Ein UE konnte hierbei bei einem Patienten mehrmals auftreten.

Tabelle 4-147: Als schwer eingestufte UE nach Häufigkeit und Preferred Term aus Studie 041

UE mit schwerer Ausprägung in 041	**Migalastat (N = 67)**	**Zusammenhang mit der Studienmedikation**
UE mit schwerer Ausprägung Preferred Term (PT)	**n (%) Patienten**	**(keiner, möglich, wahrscheinlich, gesichert)**
Lymphadenopathie	1 (1)	keiner
Lungenentzündung	1 (1)	keiner
Muskelspasmen	1 (1)	keiner
Flankenschmerz	1 (1)	keiner
Brustkrebs Stadium III	1 (1)	keiner
Metastasiertes Plattenepithelkarzinom	1 (1)	keiner
Papillärer Schilddrüsenkrebs	1 (1)	keiner
Schilddrüsen-Tumor	1 (1)	keiner
Präsynkope	1 (1)	keiner
Transitorische ischämische Attacke	1 (1)	keiner
Dissoziative Störung	1 (1)	keiner
Priapismus	1 (1)	keiner
Uterine Polypen	1 (1)	keiner
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (1)	keiner
Angioödem	1 (1)	keiner
Hypotonie	1 (1)	keiner
N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: [64] Tabelle 38		

Alle UEs, die als schwer in ihrer Ausprägung eingestuft wurden, standen nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Tabelle 4-148: Die am häufigsten betroffenen SOC der UE (berichtet von ≥ 5 % der Patienten) aus Studie 041

SOC (≥ 5 % der Patienten) aus 041	**Migalastat (N = 67)**
System Organ Klasse	**n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (57)
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (45)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (40)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (36)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (34)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (22)
Untersuchungen	13 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (19)
Kardiale Erkrankungen	12 (18)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (15)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (15)
Nicht kodiert	9 (13)
Gefäßerkrankungen	9 (13)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (12)
Augenerkrankungen	7 (10)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (10)
Psychische Erkrankungen	7 (10)
Tumore, gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnet (inkl. Zysten und Polypen)	6 (9)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (6)

Patienten, die mehr als einmal ein UE mit demselben PT berichteten, wurden für diesen PT nur einmal gezählt, jeweils mit der höchsten Schwerekategorie

N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis
Quelle: [64] Tabelle 39

Die am häufigsten betroffene SOC war Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25 %), gefolgt von Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Tabelle 4-148).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 0 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Einfluss von Migalastat auf die Nierenfunktion

Aus den Daten der Studie 041, die unter 4.3.2.3 vorgelegt wird, geht hervor, dass die jährliche Änderung der $GFR_{CKD\text{-}EPI}$ auch über eine Zeit von 36 Monaten unter Migalastat (min. 18, max. 54 Monate) mit -0,81 ml/min/1,73m^2 (95 %-KI [-2,00, 0,37]) stabil bleibt. Der Langzeiteffekt von Migalastat ist damit noch immer vergleichbar zu der natürlichen Abnahme der Nierenfunktion bei gesunden Individuen. Für unbehandelte Fabry-Patienten wird die krankheitsbedingte jährliche Abnahme der Nierenfunktion über die Zeit mit -2,2 bis -12 ml/min/1,73m^2 deutlich höher angegeben [9-14].

Einfluss von Migalastat auf die Funktion des Herzens

Aus Daten zur Veränderung des LVMi nach 36 Monaten Migalastat-Behandlung wird eine signifikante Reduktion des LVMi beobachtet, die bei -17,0 g/m^2 (95 %-KI [-26,2, -7,9]) liegt. Für Patienten mit LVH zu Baseline beträgt die Reduktion sogar -30,0 g/m^2 (95 %-KI [-57,9, -2,2]). Die beobachtete Reduktion des LVMi unter Migalastat ist unter klinischen Aspekten besonders im Vergleich zu unbehandelten Patienten positiv zu gewichten, da der LVMi im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt [6; 15].

Bewertung der Sicherheit von Migalastat

Für das Auftreten von UE, beobachtet über einen Zeitraum von 30 bzw. 36 Monaten unter Migalastat, ergab sich ein zu den vorherigen Ergebnissen vergleichbarer Anteil von 91 % der Patienten, die ein UE berichteten. In der Extensionsstudie 041 hatte zum Zeitpunkt der Auswertung 1 Patient (1 %) die Studie aufgrund eines UEs beendet.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Migalastat ist seit dem 22. Mai 2006 mit einer Orphan Drug Designation nach Verordnung 141/2000 EG durch die EMA [66] als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden eingestuft. Laut der Verfahrensordnung des G-BA treffen nach § 12 die Anforderungen an Arzneimittel für seltene Leiden zu, wonach der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 (SGB V) durch die Zulassung als belegt gilt [1].

Für den zusätzlichen datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens wurden hier die Zulassungsstudien vorgelegt. Studien im Indikationsgebiet Morbus Fabry sind anspruchsvoll aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen langsamen Rekrutierung von Patienten. Aufgrund der Symptome in nahezu allen Organsystemen des Körpers und unterschiedlicher Schwere der Ausprägungsformen ist die Population der Fabry-Patienten sehr heterogen. Trotz der Limitierungen konnten zwei Phase–III-Studien mit Migalastat durchgeführt werden. Als randomisierte Interventionsstudien entsprechen beide RCT 011 und 012 der Evidenzstufe Ib, gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA [1].

Die weiteren für die Zulassung berücksichtigten Daten stammen aus der offenen, 1-armigen Interventionsstudie 041, welche als Extensionsstudie den Patienten aus 011 und 012 weiterhin Zugang zu Migalastat ermöglichen und Langzeitdaten generieren soll. Diese Studie entspricht der Evidenzklasse III.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat wird gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [16] in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA [1] als gering eingestuft. Es zeigt sich über die Zulassungsstudien ein durchweg positiver Effekt von Migalastat bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation (international als *amenable* Mutationen bezeichnet) aufweisen. Konkret zeigen sich sowohl anwendungsbedingte als auch wirkungsspezifische und patientenrelevante Vorteile einer Migalastat-Therapie.

Gegenüber einer Therapie mit ERT besitzt Migalastat den Vorteil der oralen Verabreichung, womit eine lebenslange Infusionstherapie mit ihren assoziierten infusionsbedingten Reaktionen bzw. Infektionen sowie diversen Einschränkungen des Alltags vermieden werden können. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von der Fabry-Erkrankung beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten.

In den vorgelegten klinischen Studien wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat in verschiedenen mit Morbidität und Mortalität der Erkrankung assoziierten Organsystemen offenkundig. Durch die wiederhergestellte Funktion des Enzyms α-GAL A werden die krankheitsspezifischen Ablagerungen wie GL-3-Inklusionen in der Niere unter Migalastat im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Diese Ablagerungen sind Ursache der vielfältigen Symptome mit Beteiligung mehrerer Organsysteme.

Bei Fortschreiten der Fabry-Erkrankung wird zunehmend eine Beeinträchtigung der renalen Funktion festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Patienten schneller abfallen als im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen. Daher ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung. Hier zeigt Migalastat über alle Auswertungen der GFR-Endpunkte einen Vorteil für die Fabry-Patienten gegenüber unbehandelten Patienten. Im Gegensatz zu unbehandelten Patienten kann die Nierenfunktion unter Migalastat stabil erhalten werden. Das Niveau liegt dabei im Rahmen der normalen altersbedingten Abnahme gesunder Individuen.

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod

[17]. Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMi im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an, wohingegen eine Reduktion des LVMi mit einer Verbesserung der gesundheitlichen Folgen (LVH) korreliert. [6; 7]. Verglichen mit der ERT besitzt Migalastat das Potenzial, die Herzfunktion über eine signifikante Verringerung des LVMi positiv zu beeinflussen. Zusätzlich zeigt sich eine geringere Frequenz kardialer, renaler und zerebrovaskulärer Ereignisse unter Migalastat.

Die bisher einzigen Beobachtungen, die doppelblind- und Placebo-kontrolliert einen positiven Effekt auf gastrointestinale Symptome bei der Fabry-Erkrankung zeigen, werden mit Migalastat erzielt. Die Symptome der Patienten verbesserten sich signifikant für die Subskalen Diarrhö und Verdauungsstörungen. Damit erreichen Patienten bezüglich der Morbidität eine relevante Verbesserung. Der Wirkstoff Migalastat wird auf Basis aller vorliegenden Daten zudem als sicher und gut verträglich eingeschätzt.

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten im Vergleich zu den bei der Zulassung berücksichtigten Komparatoren (Placebo und ERT) sowie dem natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als gering einzustufen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-149: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Migalastat ist für die langfristige Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 0) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Aus der noch laufenden Extensionsstudie 041 liegen zum Oktober 2014 Zwischenergebnisse vor, die auch zur Zulassung der EMA eingereicht wurden. Hieraus sind erste Hinweise zur Langzeitbehandlung mit Migalastat zur entnehmen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Bei der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln für seltene Leiden ist eine Begründung der Verwendung von Surrogatendpunkten nach dem 5. Kapitel § 12 Nr. 1 der VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht notwendig. Die Verwendung von Surrogatendpunkten in den eingeschlossenen Studien 011 und 012 ist in Abschnitt 4.2.5.1 hinsichtlich der klinischen Relevanz für die Erkrankung Morbus Fabry sowie der Patientenrelevanz näher erläutert.

[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-150: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	**Publikation [Quellen]**	**Registereintrag [Quellen]**	**Studienbericht [Quellen]**
Studie 011	Eingereicht bei NEJM [56]	clinicaltrials.gov [47] EuCTR [48] ICTRP [49] PharmNetBund [50]	Clinical Study Report AT1001-011 Titel: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive *GLA* Mutations [55]
Studie 012	nein	clinicaltrials.gov [51] EuCTR [52] ICTRP [53] PharmNetBund [54]	Interims Clinical Study Report AT1001-012 Titel: A Randomized, open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive *GLA* Mutations, Who Were Previously Treated With ERT [57]
Studie 041	nein	ja [65]	Angaben zu Ergebnissen aus dem CTD 2-7-3 und 2-7-4 [45; 64]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 16. April 2015* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Zugriff am 10.11.2015].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015. Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22.04.2015.
3. Germain, D. P. 2010. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis,* 5**,** 30.
4. Thurberg, B. L., Rennke, H., Colvin, R. B., Dikman, S., Gordon, R. E., Collins, A. B., Desnick, R. J. & O'Callaghan, M. 2002. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int,* 62**,** 1933-46.
5. Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T. & Levey, A. S. 2006. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *New England Journal of Medicine,* 354**,** 2473-2483.
6. Germain, D. P., Weidemann, F., Abiose, A., Patel, M. R., Cizmarik, M., Cole, J. A., Beitner-Johnson, D., Benistan, K., Cabrera, G., Charrow, J., Kantola, I., Linhart, A., Nicholls, K., Niemann, M., Scott, C. R., Sims, K., Waldek, S., Warnock, D. G. & Strotmann, J. 2013. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med,* 15**,** 958-65.
7. Kampmann, C., Linhart, A., Devereux, R. B. & Schiffmann, R. 2009. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther,* 31**,** 1966-76.
8. Rombach, S. M., Dekker, N., Bouwman, M. G., Linthorst, G. E., Zwinderman, A. H., Wijburg, F. A., Kuiper, S., Vd Bergh Weerman, M. A., Groener, J. E., Poorthuis, B. J., Hollak, C. E. & Aerts, J. M. 2010. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta,* 1802**,** 741-8.
9. Branton, M. H., Schiffmann, R., Sabnis, S. G., Murray, G. J., Quirk, J. M., Altarescu, G., Goldfarb, L., Brady, R. O., Balow, J. E. & Austin Iii, H. A. 2002. Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine,* 81**,** 122-138.
10. Eng, C. M., Banikazemi, M., Gordon, R. E., Goldman, M., Phelps, R., Kim, L., Gass, A., Winston, J., Dikman, S. & Fallon, J. T. 2001. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *The American Journal of Human Genetics,* 68**,** 711-722.
11. Schiffmann, R., Kopp, J. B., Austin III, H. A., Sabnis, S., Moore, D. F., Weibel, T., Balow, J. E. & Brady, R. O. 2001. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama,* 285**,** 2743-2749.
12. Schiffmann, R., Warnock, D. G., Banikazemi, M., Bultas, J., Linthorst, G. E., Packman, S., Sorensen, S. A., Wilcox, W. R. & Desnick, R. J. 2009. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events

before enzyme replacement therapy. *Nephrology dialysis transplantation,* 24**,** 2102-2111.
13. Wanner, C., Oliveira, J. P., Ortiz, A., Mauer, M., Germain, D. P., Linthorst, G. E., Serra, A. L., Maródi, L., Mignani, R. & Cianciaruso, B. 2010. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology,* 5**,** 2220-2228.
14. West, M., Nicholls, K., Mehta, A., Clarke, J. T., Steiner, R., Beck, M., Barshop, B. A., Rhead, W., Mensah, R. & Ries, M. 2009. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology,* 20**,** 1132-1139.
15. Rombach, S. M., Smid, B. E., Linthorst, G. E., Dijkgraaf, M. G. & Hollak, C. E. 2014. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of inherited metabolic disease,* 37**,** 341-352.
16. Bundesministeriums der Justiz 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV)- zuletzt geändert: durch Art. 2 G v. 7.3.2014 I 261.
17. Patel, M. R., Cecchi, F., Cizmarik, M., Kantola, I., Linhart, A., Nicholls, K., Strotmann, J., Tallaj, J., Tran, T. C., West, M. L., Beitner-Johnson, D. & Abiose, A. 2011. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol,* 57**,** 1093-9.
18. Amicus Therapeutics 2015. CTD 2-5 Clinical Overview.
19. KDIGO 2013. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements,* 3.
20. Wagner, M., Kramer, J., Blohm, E., Vergho, D., Weidemann, F., Breunig, F. & Wanner, C. 2014. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC Nephrol,* 15**,** 188.
21. Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N. & Roth, D. 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med,* 130**,** 461-70.
22. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T. & Coresh, J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med,* 150**,** 604-12.
23. Mehta, A., Clarke, J. T., Giugliani, R., Elliott, P., Linhart, A., Beck, M. & Sunder-Plassmann, G. 2009. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet,* 46**,** 548-52.
24. Waldek, S., Patel, M. R., Banikazemi, M., Lemay, R. & Lee, P. 2009. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med,* 11**,** 790-6.
25. Aerts, J. M., Groener, J. E., Kuiper, S., Donker-Koopman, W. E., Strijland, A., Ottenhoff, R., van Roomen, C., Mirzaian, M., Wijburg, F. A., Linthorst, G. E., Vedder, A. C., Rombach, S. M., Cox-Brinkman, J., Somerharju, P., Boot, R. G., Hollak, C. E., Brady, R. O. & Poorthuis, B. J. 2008. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 105**,** 2812-7.

26. van Breemen, M. J., Rombach, S. M., Dekker, N., Poorthuis, B. J., Linthorst, G. E., Zwinderman, A. H., Breunig, F., Wanner, C., Aerts, J. M. & Hollak, C. E. 2011. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta,* 1812**,** 70-6.
27. Whybra, C., Baehner, F. & Baron, K. 2006. *Measurement of disease severity and progression in Fabry disease* [Online]. Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11612/#top [Zugriff am 12.11.2015].
28. Hoffmann, B. & Mayatepek, E. 2009. Morbus Fabry–oft gesehen, selten erkannt. *Deutsches Ärzteblatt,* 106**,** 440-447.
29. Liao, H. C., Huang, Y. H., Chen, Y. J., Kao, S. M., Lin, H. Y., Huang, C. K., Liu, H. C., Hsu, T. R., Lin, S. P., Yang, C. F., Fann, C. S., Chiu, P. C., Hsieh, K. S., Fu, Y. C., Ke, Y. Y., Lin, C. Y., Tsai, F. J., Wang, C. H., Chao, M. C., Yu, W. C., Chiang, C. C. & Niu, D. M. 2013. Plasma globotriaosylsphingosine (lysoGb3) could be a biomarker for Fabry disease with a Chinese hotspot late-onset mutation (IVS4+919G>A). *Clin Chim Acta,* 426**,** 114-20.
30. Cleeland, C. S. & Ryan, K. M. 1994. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore,* 23**,** 129-38.
31. Cleeland, C. 2002. Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases. *Acta Paediatrica,* 91**,** 43-47.
32. Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R. D., Stucki, G., Allen, R. R., Bellamy, N., Carr, D. B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B. S., Hertz, S., Jadad, A. R., Kramer, L. D., Manning, D. C., Martin, S., McCormick, C. G., McDermott, M. P., McGrath, P., Quessy, S., Rappaport, B. A., Robbins, W., Robinson, J. P., Rothman, M., Royal, M. A., Simon, L., Stauffer, J. W., Stein, W., Tollett, J., Wernicke, J., Witter, J. & Immpact 2005. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain,* 113**,** 9-19.
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2013. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/134.*
34. Banikazemi, M., Ullman, T. & Desnick, R. J. 2005. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab,* 85**,** 255-9.
35. Hoffmann, B., Schwarz, M., Mehta, A. & Keshav, S. 2007. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 5**,** 1447-53.
36. Revicki, D. A., Wood, M., Wiklund, I. & Crawley, J. 1998. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Quality of life research,* 7**,** 75-83.
37. Svedlund, J., Sjödin, I. & Dotevall, G. 1988. GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive diseases and sciences,* 33**,** 129-134.
38. Dimenas, E., Carlsson, G., Glise, H., Israelsson, B. & Wiklund, I. 1996. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl,* 221**,** 8-13.
39. Dimenas, E., Glise, H., Hallerback, B., Hernqvist, H., Svedlund, J. & Wiklund, I. 1995. Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol,* 30**,** 1046-52.

40. Kulich, K. R., Madisch, A., Pacini, F., Pique, J. M., Regula, J., Van Rensburg, C. J., Ujszaszy, L., Carlsson, J., Halling, K. & Wiklund, I. K. 2008. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes,* 6**,** 12.
41. Frendl, D. M. & Ware, J. E., Jr. 2014. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. *Med Care,* 52**,** 439-45.
42. Ware, J. 2007. *User's Manual For The SF-36v2 Health Survey 2nd ed.*
43. Gold, K. F., Pastores, G. M., Botteman, M. F., Yeh, J. M., Sweeney, S., Aliski, W. & Pashos, C. L. 2002. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res,* 11**,** 317-27.
44. Miners, A. H., Holmes, A., Sherr, L., Jenkinson, C. & MacDermot, K. D. 2002. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res,* 11**,** 127-33.
45. Amicus Therapeutics 2015. CTD 2-7-3 Summary of clinical efficacy.
46. Ware, J. 2007. *Advantages of Norm-Based Scoring - An excerpt from the User's Manual for the SF-36v2 Health Survey, Second Edition, Chapter 7, pages 81-84* [Online]. Verfügbar unter: https://www.qualitymetric.com/Portals/0/Uploads/Documents/Public/Norm-based%20Scoring%20%28NBS%29.pdf [Zugriff am 15.03.2016].
47. clinicaltrials Registereintrag 2012. Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925301.
48. EuCTR Registereintrag 2009. A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY AND PHARMACODYNAMICS OF AT1001 IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE AND AT1001-RESPONSIVE GLA MUTATIONS. *EudraCT Number: 2009-013459-31*
49. ICTRP Registereintrag 2009. Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease *NCT00925301*.
50. PharmNetBund Registereintrag 2009. A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY AND PHARMACODYNAMICS OF AT1001 IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE AND AT1001-RESPONSIVE GLA MUTATIONS *2009-013459-31*
51. clinicaltrials Registereintrag 2014. Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218659.
52. EuCTR Registereintrag 2011. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF AT1001 AND ENZYME REPLACEMENT THERAPY (ERT) IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE AND AT1001-RESPONSIVE GLA MUTATIONS, WHO WERE PREVIOU... *EudraCT Number: 2010-022636-37*
53. ICTRP Registereintrag 2010. Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease *NCT01218659*.
54. PharmNetBund Registereintrag 2010. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF AT1001 AND ENZYME

REPLACEMENT THERAPY (ERT) IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE AND AT1001-RESPONSIVE GLA MUTATIONS, WHO WERE PREVIOUSLY TREATED WITH ERT *NCT01218659, 2010-022636-37*

55. Amicus Therapeutics 2015. Clinical Study Report AT1001-011 - Stand: 14.01.2015 *A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations.*
56. Germain, D., Hughes, D., Nicholls, K., Bichet, D., Giugliani, R., Wilcox, W., Feliciani, C., Shankar, S., Ezgu, F., Amartino, H., Bratkovic, D., Feldt-Rasmussen, U., Nedd, K., Sharef El Din, U., Lourenco, C. Banikazemi, M., Charrow, J., Dasouki, M., Finegold, D., Giraldo, P., Goker-Alpan, O., Lango, N., Scott, R., Torra, R., Tuffaha, A., Jovanovic, A., Waldek, S., Packman, S., Benjamin, E., Castelli, J., Johnson, F., Kirk, J., Skuban, N., Yu, J., Viereck, C., Barth, J., Schiffmann, R., 2015. Efficacy and Safety of Migalastat, an Oral Pharmacological Chaperone for Fabry Disease - Submitted for publication to NEJM. *NEJM*.
57. Amicus Therapeutics 2015. Interim Clinical Study Report AT1001-012 - Stand: 09.03.2015. *A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT.*
58. Amicus Therapeutics 2015. D 120 Clinical Responses.
59. Amicus Therapeutics 2012. Clinical Study Protocol AT1001-011 Amendment 4.1 - November 20, 2012.
60. Amicus Therapeutics 2016. G-BA-spezifische statistische Zusatzauswertungen der Studien 011 und 012.
61. Schwarting, A., Dehout, F., Feriozzi, S., Beck, M., Mehta, A. & Sunder-Plassmann, G. 2006. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clinical nephrology,* 66**,** 77-84.
62. Tahir, H., Jackson, L. L. & Warnock, D. G. 2007. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-β. *Journal of the American Society of Nephrology,* 18**,** 2609-2617.
63. Cardiocore 2010. ECHO Study Manual Protocol AT1001-011 Version F1.2.
64. Amicus Therapeutics UK Ltd 2015. CTD 2-7-4 Summary of clinical safety.
65. clinicaltrials Registereintrag 2011. Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat (AT1001-041). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458119?term=AT1001-041&rank=1.
66. European Medicines Agency 2014. Public summary of opinion on orphan designation.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. MEDLINE: Die Suche ergab 2 Treffer.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	01.11.2015
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format18

Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	Fabry[tiab]	4722
#2	fabry disease[MeSH Terms]	2688
#3	#1 OR #2	5665
#4	migalastat	69
#5	galafold	0
#6	AT1001	39
#7	#4 OR #5 OR #6	104
#8	randomized controlled trial[pt]	398401
#9	controlled clinical trial[pt]	89557
#10	randomized[tiab]	359205
#11	placebo[tiab]	170441
#12	clinical trials as topic[mesh:noexp]	173191
#13	randomly[tiab]	241682
#14	trial[ti]	144171
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	994546
#16	animals[mh] NOT humans[mh]	4057397
#17	#15 NOT #16	917636
#18	#3 AND #7 AND #17	2

Die Suche wurde am 15.03.2016 mit dergleichen Suchstrategie aktualisiert. Es wurden keine neuen Treffer identifiziert.

[18] Higgins, J. P. T. & Green, S. Stand: März 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Online]. Available: http://handbook.cochrane.org/ [Accessed 23.07.2015].

2. Cochrane Library: Die Suche ergab 13 Treffer.

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	02.11.2015
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]

Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	migalastat:ti,ab or galafold:ti,ab or AT1001:ti,ab	14
#2	fabry:ti,ab	116
#3	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	46
#4	#2 or #3	117
#5	#1 and #4	14
#6	Trials	13

All Results	14
Cochrane Reviews	0
Other Reviews	0
Trials	13
Methods Studies	0
Technology Assessments	1
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

Die Suche wurde am 15.03.2016 mit dergleichen Suchstrategie aktualisiert. Es wurden keine neuen Treffer identifiziert.

3. EMBASE: Die Suche ergab 19 Treffer (21 nach Update).

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OVID (1974-2015 October 30)	
Datum der Suche	02.11.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong max sen/pre[19]	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	migalastat/ct, cm, dt	40
#2	migalastat.ti,ab.	50
#3	galafold/ct, cm, dt	0
#4	galafold.ti,ab.	0
#5	AT1001/ct, cm, dt	54
#6	AT1001.ti,ab.	38
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	140
#8	fabry/dm, dt, rh, th	0
#9	"fabry".ti,ab.	4060
#10	8 or 9	4060
#11	random*.tw.	1035459
#12	placebo*.mp.	362898
#13	double-blind:.tw.	162492
#14	11 or 12 or 13	1261223
#15	7 and 10 and 14	19

Die Suche wurde am 29.03.2016 mit einer für die Suchoberfläche des DIMDIs angepassten Suchstrategie aktualisiert. Es wurden 2 neue, jedoch nicht relevante, Treffer identifiziert.

[19] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc, 94, 451-5.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	DIMDI (EM47)	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong max sen/pre[20]	
Zeile	**Suche**	**Treffer**
#1	ct=migalastat	156
#2	migalastat/(ti;ab)	54
#3	ct=galafold	0
#4	galafold/(ti;ab)	0
#5	ct=AT1001	140
#6	AT1001/(ti;ab)	38
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	268
#8	ct=Fabry disease	5734
#9	fabry/(ti;ab)	5640
#10	8 or 9	6950
#11	random?/(ti;ab) OR placebo?/(ti;ab;te;ct) OR double-blind?/(ti;ab)	1307730
#15	7 and 10 and 11	21

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

[20] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc, 94, 451-5.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Conditions: fabry Interventions: galafold OR migalastat OR AT1001
Treffer	16

Die Suche wurde am 15.03.2016 mit dergleichen Suchstrategie aktualisiert. Es wurden keine neuen Treffer identifiziert.

2. EuCTR

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	galafold OR migalastat OR AT1001
Treffer	8

Die Suche wurde am 15.03. mit dergleichen Suchstrategie aktualisiert. Es wurden keine neuen Treffer identifiziert.

3. ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	Condition: fabry Intervention: galafold OR migalastat OR AT1001 Recruitment status is: ALL
Treffer	47 Treffer für 19 Studien

Die Suche wurde am 15.03.2016 mit einer leicht veränderten Suchstrategie aktualisiert.

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	15.03.2016
Suchstrategie	fabry AND galafold OR migalastat OR AT1001
Treffer	53 Treffer für 25 Studien

Es wurden 8 Studien identifiziert, die durch die vorherige Suche nicht gefunden wurden.

4. PharmNetBund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie	galafold OR migalastat OR AT1001 (Active substance)
Treffer	2

Die Suche wurde am 15.03. mit dergleichen Suchstrategie aktualisiert. Es wurden keine neuen Treffer identifiziert.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Volltexte ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studie	Ausschlusskriterium
1	clinicaltrials Registereintrag 2008a. A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 in Female Patients With Fabry Disease. NCT00304512	3
2	clinicaltrials Registereintrag 2008b. A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease. NCT00283959	1
3	clinicaltrials Registereintrag 2008c. A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease. NCT00283933	1
4	clinicaltrials Registereintrag 2008d. A Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease. NCT00214500	1
5	clinicaltrials Registereintrag 2011a. Migalastat Food Effect Study. NCT01489995	1
6	clinicaltrials Registereintrag 2011b. A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects. NCT01853852	1
7	clinicaltrials Registereintrag 2011c. A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014). NCT01730482	2
8	clinicaltrials Registereintrag 2012a. Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 and Agalsidase in Subjects With Fabry Disease. NCT01196871	1
9	clinicaltrials Registereintrag 2012b. Open Label Long-term Safety Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study. NCT00526071	1
10	clinicaltrials Registereintrag 2012c. Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function. NCT01730469	1
11	clinicaltrials Registereintrag 2014a. A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers. NCT02082327	2
12	clinicaltrials Registereintrag 2016a. Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat. NCT01458119	1
13	clinicaltrials Registereintrag 2011. Physician Initiated Request for	1

Nummer	Studie	Ausschlusskriterium
	Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease. NCT01476163	
14	clinicaltrials Registereintrag 2014. Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease. NCT02194985	7
15	EuCTR Registereintrag 2005. A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease. EudraCT Number: 2005-004384-33	1
16	EuCTR Registereintrag 2006. A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease. EudraCT Number: 2006-000181-36	3
17	EuCTR Registereintrag 2009b. Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety Tolerability and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease. EudraCT Number: 2007-001838-13	1
18	EuCTR Registereintrag 2011a. AN OPEN-LABEL PHASE 2A STUDY TO INVESTIGATE DRUG-DRUG INTERACTIONS BETWEEN AT1001 (MIGALASTAT HYDROCHLORIDE) AND AGALSIDASE IN SUBJECTS WITH FABRY DISEASE. EudraCT Number: 2010-022709-16	1
19	EuCTR Registereintrag 2012. An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease. EudraCT Number: 2011-004800-40	1
20	EuCTR Registereintrag 2014. An Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in subjects with Fabry Disease. EudraCT Number: 2014-002701-38	1
21	ICTRP Registereintrag 2005a. A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease - Phase 2 study of AT1001 in Fabry Disease EUCTR2005-004384-33-GB.	1
22	ICTRP Registereintrag 2005b. A Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease NCT00214500.	1
23	ICTRP Registereintrag 2006a. A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 in Female Patients With Fabry Disease NCT00304512.	3
24	ICTRP Registereintrag 2006b. A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease NCT00283959.	1
25	ICTRP Registereintrag 2006c. A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease. NCT00283933.	1
26	ICTRP Registereintrag 2006d. A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease - Phase 2 Study of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease EUCTR2006-000181-36-GB.	3
27	ICTRP Registereintrag 2007a. Long-term safety study of AT1001 in people with Fabry disease EUCTR2007-001838-13-GB.	1
28	ICTRP Registereintrag 2007b. Open Label Long-term Safety Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease Who Have Completed a Previous	1

Nummer	Studie	Ausschlusskriterium
	AT1001 Study NCT00526071.	
29	ICTRP Registereintrag 2010a. Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 and Agalsidase in Subjects With Fabry Disease NCT01196871.	1
30	ICTRP Registereintrag 2011a. Migalastat Food Effect Study NCT01489995.	2
31	ICTRP Registereintrag 2011b. Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat NCT01458119.	1
32	ICTRP Registereintrag 2011c. A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects NCT01853852.	1
33	ICTRP Registereintrag 2011d. Physician Initiated Request for Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease NCT01476163.	1
34	ICTRP Registereintrag 2012a. Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function NCT01730469.	1
35	ICTRP Registereintrag 2012b. A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014) NCT01730482.	2
36	ICTRP Registereintrag 2014a. A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers NCT02082327.	2
37	ICTRP Registereintrag 2014b. A Study Using Migalastat Hydrochloride to See the Long Term Safety and Effectiveness of the Drug in Patients with Fabry Disease NCT02194985.	7
Neue Treffer nach Update-Recherche vom 15.03.2016		
38	ICTRP Registereintrag. Safety Study of AT1001 to Treat Celiac Disease. 2006. NCT00386165	2
39	ICTRP Registereintrag. Safety and Tolerability Study of AT1001 in Celiac Disease Subjects. 2006. NCT00362856	2
40	ICTRP Registereintrag. Phase IIb Study to Study the Efficacy of AT1001 to Treat Celiac Disease. 2007. NCT00492960	2
41	ICTRP Registereintrag. Ensayo de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para el tratamiento de la enfermedad celíaca activa con AT-1001. 2008. EUCTR2008-000415-14-ES	2
42	ICTRP Registereintrag. Open Label Long-term Safety Study of AT1001 in Patients With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study. 2007. NCT00526071	1
43	ICTRP Registereintrag. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate (AT-1001) in Active Celiac Disease. 2008. NCT00620451	2
44	ICTRP Registereintrag. Study of the Efficacy of AT1001 (Larazotide Acetate) to Treat Celiac Disease. 2009. NCT00889473	2
45	ICTRP Registereintrag. Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease. 2014. NCT02194985	1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

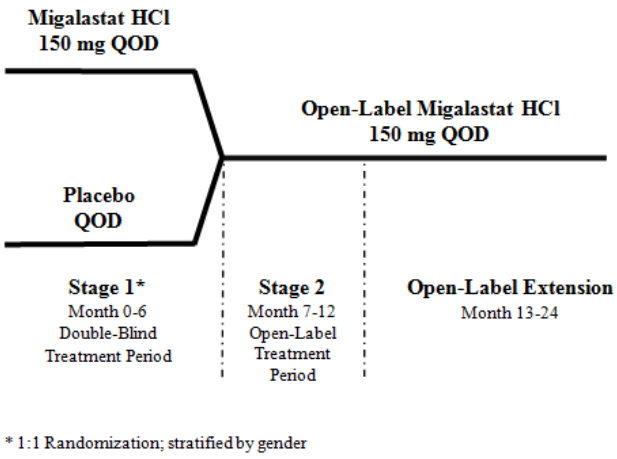
Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-151 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-151 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 011

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich von Migalastat vs. Placebo bzgl. GL-3-Inklusionen in Nierenzellen, welche mittels histologischer Auswertung bestimmt wurden. Weitere Ziele waren Vergleiche der Effekte von Migalastat vs. Placebo auf - Urin-GL-3 Level, gemessen via LC-MS/MS - Nierenfunktion - Herzfunktion - Patienten-berichtete Endpunkte in Form von Fragebögen - α-GAL A Aktivität in weißen Blutkörperchen sowie die Bestimmung von Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Migalastat.
Methoden		
3	Studiendesign	Klinische Phase 3-Studie, bestehend aus 2 Phasen mit optionaler anschließender Open-Label Extensionsphase.  Phase 1: Doppel-blinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Behandlungsphase von 6 Monaten. Phase 2: Open-Label Behandlungsphase von 6 Monaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Migalastat Extensionsphase: optionale Open-Label Behandlungsphase mit Migalastat für 12 Monate.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierung und doppelte Verblindung wurde in Phase 1 angewandt, um mögliche Verzerrung durch Gruppenzuteilung oder Erwartungen von Patienten, Behandler oder Datenanalysten zu minimieren. Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis mit Stratifikation nach Geschlecht entweder der Migalastat- oder der Placebo-Gruppe zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Protocol Amendment 2.1 vom 10.08.2010 wurde das Ausschlusskriterium 3 (Korrigiertes QT-Intervall ≥ 450 ms für Frauen beim Screening) gestrichen. Die Nummerierung der anderen Kriterien wurde beibehalten. Der Endpunkt ‚Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 ' wurde aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse erst im Studienverlauf definiert und hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	- ITT Population: 34 Patienten in Migalastat-Migalastat-Gruppe und 33 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe. - mITT und PP Populationen: 30 Patienten in jeder Behandlungsgruppe; 4 Patienten in der Migalastat-Migalastat-Gruppe und 3 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe wurden ausgeschlossen, weil keine Nierenbiopsien zu den Zeitpunkten Baseline und 6-Monate vorlagen. - Phase 2 Population: 33 Patienten in der Migalastat-Migalastat-Gruppe und 30 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe. - Open-Label Extension Population: 29 Patienten in der Migalastat-Migalastat-Gruppe und 28 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe. - *Amenable*-Mutations-Population: 28 Patienten in Migalastat-Migalastat-Gruppe und 22 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mussten zur Visite 1 (Baseline) alle folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: - Mann oder Frau im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry; Patienten unter 18 wurden nur von Zentren rekrutiert, die alle regulatorischen und ethischen Anforderungen erfüllten. - Patient hat eine bestätigte *GLA*-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte. - Behandlungsnaiv bezüglich ERT oder keine ERT-Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Screening. - Urin GL-3 ≥ 4 x ULN bei Screening. - Patienten, die ACE-Hemmer (ACEIs) oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Angiotensin-Rezeptorblocker (Sartane, ARBs) einnahmen, mussten seit mindestens 4 Wochen vor Baseline auf eine stabile Dosis eingestellt sein. - Männer und Frauen im reproduktionsfähigen Alter mussten sich mit der Verwendung medizinisch akzeptierter Kontrazeption für die Studienperiode und anschließende 30 Tage einverstanden erklären. - Patienten, die bereit und in der Lage waren, ihre ausdrückliche schriftliche Einwilligung und Bestätigung zu geben. Ein Patient wurde hingegen als ungeeignet für die Studie eingestuft, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: - Patient hatte eine Nierentransplantation oder eine solche war geplant oder der Patient war dialyse-pflichtig. - eGFR < 30 ml/min/1.73m^2 (chronic kidney disease [CKD] Phase 4 oder 5) basierend auf der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Gleichung ($eGFR_{MDRD}$) zum Screening - Schwanger oder stillend - Allergie oder Überempfindlichkeit auf die Studienmedikation (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). - Patient wurde bis zu 30 Tage vor Screening mit einer anderen Studienmedikation behandelt. - Patient wurde zu Studienbeginn oder zu einem anderen Zeitpunkt vorher schon mit Migalastat behandelt. - Jede zwischenzeitlich auftretende Erkrankung oder Begleitmedikation, die eine absolute Kontraindikation zur Nierenbiopsie darstellt oder die eine akkurate Interpretation der Studiendaten ausschließt. - Andere Faktoren, die nach Ansicht der behandelnden Ärzte eine Studienteilnahme ausschließen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	39 Behandler an 36 Studienzentren (inkl. Zentren, die Patienten nur gescreent, aber nicht randomisiert haben) in 16 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, UK, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Phase 1: Patienten nahmen verblindet entweder 1 Kapsel mit 123 mg Migalastat oder Placebo oral jeden zweiten Tag ein. Phase 2 und Open-Label Extensionsphase: Patienten nahmen 1 Kapsel mit 123 mg Migalastat oral jeden zweiten Tag ein.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Phase 1: Primärer Endpunkt - Durchschnittliche Anzahl der GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren (IC), bestimmt anhand von quantitativer Auswertung histologischer Schnitte von Nierenbiopsien der Zeitpunkte Baseline und 6 Monate. Sekundäre Endpunkte - Urin-GL-3 Level, gemessen via LC-MS/MS - $mGFR_{iohexol}$ (Zeitpunkte: Baseline, 6, 12 oder 24 Monate) - eGFR - 24-Stunden Urin Protein, Albumin und Kreatinin - GL-3-Inklusionen in IC als Veränderung in % Tertiäre Endpunkte - ECHO - SF-36v2 - BPI short form - GSRS - α-GAL A Aktivität in weißen Blutkörperchen - GL-3-Inklusionen in IC in % und ICs ohne GL-3-Inklusionen - Pharmakokinetik - Sicherheit Explorative Endpunkte - Plasma-Lyso-Gb-3 -Bestimmung aus Proben, die ursprünglich für $mGFR_{iohexol}$ gesammelt wurden. - Explorative Histologische Auswertungen von Nierenbiosieschnitten (GL-3 in Podozyten, mesangialen und Endothelzellen) - IFTA - Glomeruläre Sclerose Phase 2: - Dauer des Ansprechens bzgl. GL-3-Inklusionen in IC, gemessen als mittlere Veränderung bei Patienten, der Migalastat-Migalastat-Gruppe - Jährliche Rate der Veränderung der Nierenfunktion (eGFR) - Veränderung von explorativen histologischen Auswertungen der Nierenbiopsien (GL-3 in Podozyten, mesangialen und Endothelzellen) - Plasma-Lyso-Gb-3 - Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Amenability der Patienten hat sich zum Teil geändert, d. h. aufgrund der Validierung des bestimmenden Assays (Änderung vom Trial Assay auf GLP-validierten HEK-293 Assay) sind 17 Patienten von der einen zur anderen Gruppe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zugeordnet worden. Alle als *amenable* oder nicht-*amenable* bezeichneten Patienten wurden mit dem validierten Assay getestet. Bezieht sich das Ergebnis auf den Trial assay werden die Formulierungen responsible bzw. nicht-responsible verwendet. Der primäre Endpunkt wird nicht für alle Populationen als Responderanalyse der Patienten dargestellt, welche eine ≥ 50 %ige Änderung der IC GL-3-Inklusionen haben, weil nach Auswertung der Ergebnisse die wissenschaftliche Rationale nicht gegeben ist. Anstatt dessen wird die durchschnittliche Zahl an Inklusionen pro Kapillare in einer kontinuierlichen Variable über den Studienverlauf bewertet. Für den Endpunkt α-GAL A Aktivität wurden nur männliche Patienten ausgewertet. Da Frauen heterozygote Mutationsträger sind, hängt die α-GAL A Aktivität bei ihnen davon ab, zu welchem Anteil Leukozyten mit Mutation in den Proben enthalten sind. Das tatsächliche Level der Aktivität kann daher mit dem Test nicht exakt bestimmt werden. Während der Studie wurde festgestellt, dass die Werte für Urin GL-3 aufgrund von Problemen mit dem bioanalytischen Assay nicht interpretierbar waren. Daher wurden nur Proben genommen, jedoch nicht analysiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es ist keine Beschreibung zur Fallzahlplanung vorhanden. 180 Patienten erteilten eine Einwilligung zur Studie 67 Patienten wurden randomisiert - ITT Population: 34 Patienten in Migalastat-Migalastat-Gruppe und 33 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe. - mITT und PP Populationen: 30 Patienten in jeder Behandlungsgruppe; 4 Patienten in der Migalastat-Migalastat-Gruppe und 3 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe wurden ausgeschlossen, weil keine Nierenbiopsien zu den Zeitpunkten Baseline und 6-Monate vorlagen. - Phase 2 Population: 33 Patienten in der Migalastat-Migalastat-Gruppe und 30 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe. - Open-Label Extension Population: 29 Patienten in der Migalastat-Migalastat-Gruppe und 28 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe. - *Amenable*-Mutations-Population: 28 Patienten in Migalastat-Migalastat-Gruppe und 22 Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für	Es gab keine besonderen Unterschiede bzgl. der Gründe für den Studienabbruch zwischen den Behandlungsgruppen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	einen vorzeitigen Studienabbruch	Kein Patient erfüllte die vorgeschriebenen Kriterien für Beendigung der Studie (25 % Anstieg von Serum Kreatinin; 25 % Abfall der kardialen Ejektionsfraktion; zerebrovaskuläres Ereignis mit Folgen).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Block-Randomisierung wurde von einem zentralen System vorgenommen. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder der Migalastat- oder der Placebo-Gruppe zugeordnet. Dabei erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Block-Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Geschlecht
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde über ein zentrales System gesteuert.
11	Verblindung	Phase 1 wurde mit doppelter Verblindung durchgeführt. Zu Beginn von Phase 2 wurden die Allokationen in die Behandlungsgruppen angesehen und die Teilnehmer unter Placebo erhielten ab sofort auch Migalastat. In Phase 2 waren alle an der Auswertung beteiligten Personen weiterhin verblindet. Während der optionalen Extensions-Phase konnten Patienten und Behandler sowie das Personal des Sponsors über die Behandlung informiert werden.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a, b) Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. der Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren. In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen. c) Alle Pathologen des *Clinical Pathology Endpoint Committee (CPEC)* blieben verblindet, solange die Auswertung der Biopsien aus Phase 2 andauerte. Während dieser Zeit blieb der unabhängige Statistiker, der für die Datenauswertung zuständig war, ebenfalls verblindet. Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die verabreichte Studienmedikationen (Migalastat oder Placebo) waren identisch bzgl. Aussehen und Größe.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Phase 1: Es wurden zur Auswertung verschiedene Populationen definiert: Intent-to-Treat (ITT), Modified Intent-to-Treat (mITT), Per Protocol (PP), Safety, Phase 2 und Open-Label Extension Population. Phase 2: Es wurden zur Auswertung die folgenden Populationen herangezogen: mITT, Safety, Phase 2 und Open-Label Extension Population. Zusätzlich wurden Auswertungen erstellt, bei denen Patienten nach Mutation in anemable und nicht-*amenable* (basierend auf GLP HEK-Assay) getrennt waren (vergleiche hierzu Punkt 6b. Methoden: Die GL-3-Inklusionen als primärer Endpunkt dargestellt als Reduktion der GL-3-Inklusionen um ≥ 50 % von Baseline bis 6 Monate wurde angegeben als Frequenz und % des Behandlungserfolgs nach Behandlungsgruppen oder Geschlecht. Die Differenz zwischen den Gruppen bzgl. % Behandlungserfolg und das 95 %-KI sind angegeben. Die beiden Gruppen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Geschlecht verglichen. GL-3-Inklusionen in IC in % und ICs ohne GL-3-Inklusionen wurden deskriptiv zusammengefasst. Es wurde ein Vergleich zwischen den Gruppen mittels ANCOVA adjustiert nach Baseline-Werten und Geschlecht durchgeführt. In Phase 2 wurde für GL-3 Inklusions-Endpunkte mit kontinuierlichen Variablen das ANCOVA Modell verwendet mit Behandlung als Faktor, Baseline-Wert als Kovariate und Behandlung bei Baseline Interaktion. Der Behandlungserfolg wurde als mittlere Differenz in LS (least square)-MW angegeben. Es wurde das ANCOVA Modell ebenfalls angewendet bei Patienten in der Placebo-Migalastat-Gruppe. Dabei enthielt das Modell den Mutatiostyp (*amenable* oder nicht-*amenable*) als Faktor sowie 6-Monate-Paarauswertungen als Kovariate und die Interaktion zwischen beiden. Für alle Patienten getrennt nach Mutatiostyp sind deskriptive Statistik und Wilcoxon Signed Rank Tests verwendet worden. Außerdem wurden alle GL-3 Endpunkte mittels MMRM-Modell mit fixierten Effekten durchgeführt. Urin GL-3, $mGFR_{iohexol}$, eGFR, 24-Stunden Urin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bestimmungen, SF-36v2, BPI Short Form, GSRS, Plasma Lyso-Gb-3 , α-GAL A: deskriptiv zusammengefasst, Vergleich mittels ANCOVA ECHO: Änderungen von Baseline bis 6 Monate wurden für jeden Patienten erfasst und zusammenfassend ausgewertet. Explorative Auswertungen der Nierenbiopsien: Die beiden Gruppen wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Geschlecht verglichen. Zusätzlich wurde ein ANCOVA Modell mit den Kovariaten Zentrum (gepoolt) und Geschlecht verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Analysen zu den folgenden Subgruppen als Responder-Analysen durchgeführt: Subgroup (responder analysis) Proteinurie, Alter, Rasse, BMI, Urin GL-3 bei Baseline, ACEIs, ARBs oder RIs bei Baseline
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden 67 Patienten randomisiert. Von diesen schlossen 64 Phase 1, 60 Phase 2 und 54 Patienten die Extensionsphase ab.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Migalastat-Migalastat-Gruppe: a) 34 b) 34 c) 34 Placebo-Migalastat-Gruppe: a) 33 b) 33 c) 33
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Safety-Population befanden sich insgesamt 67 Patienten (34 mit Migalastat-Migalastat und 33 mit Placebo-Migalastat). Von diesen beendeten 64 Patienten Phase 1 und 3 Patienten der Placebo Gruppe brachen die Studie ab (2*zurückgezogene Einwilligung, 1*Schwangerschaft). Ein Patient aus der Migalastat-Gruppe zog seine Einwilligung nach Ende von Phase 1 zurück, so dass Phase 2 mit 63 Patienten startete. Phase 2 wurde von 60 Patienten beendet. In der Migalastat-Migalastat Gruppe brachen 2 Patienten die Studie ab (1*zurückgezogene Einwilligung, 1*SUE). In der Placebo-Migalastat Gruppe brach 1 Patient aufgrund eines SUE die Studie ab. In der optionalen Open-Label Extensionsphase starteten 57 Patienten und sie wurde von 54 Patienten beendet. In der Migalastat-Migalastat Gruppe brachen 2 Patienten die Studie ab (1*Schwangerschaft, 1*Lost to follow-up). In der Placebo-Migalastat Gruppe brach 1 Patient die Studie ab, weil er seine Einwilligung zurückzog.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 23.10.2009 Letzter Patient beendete die Studie: 29.01.2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-10: Darstellung des Patientenflusses in Studie 011

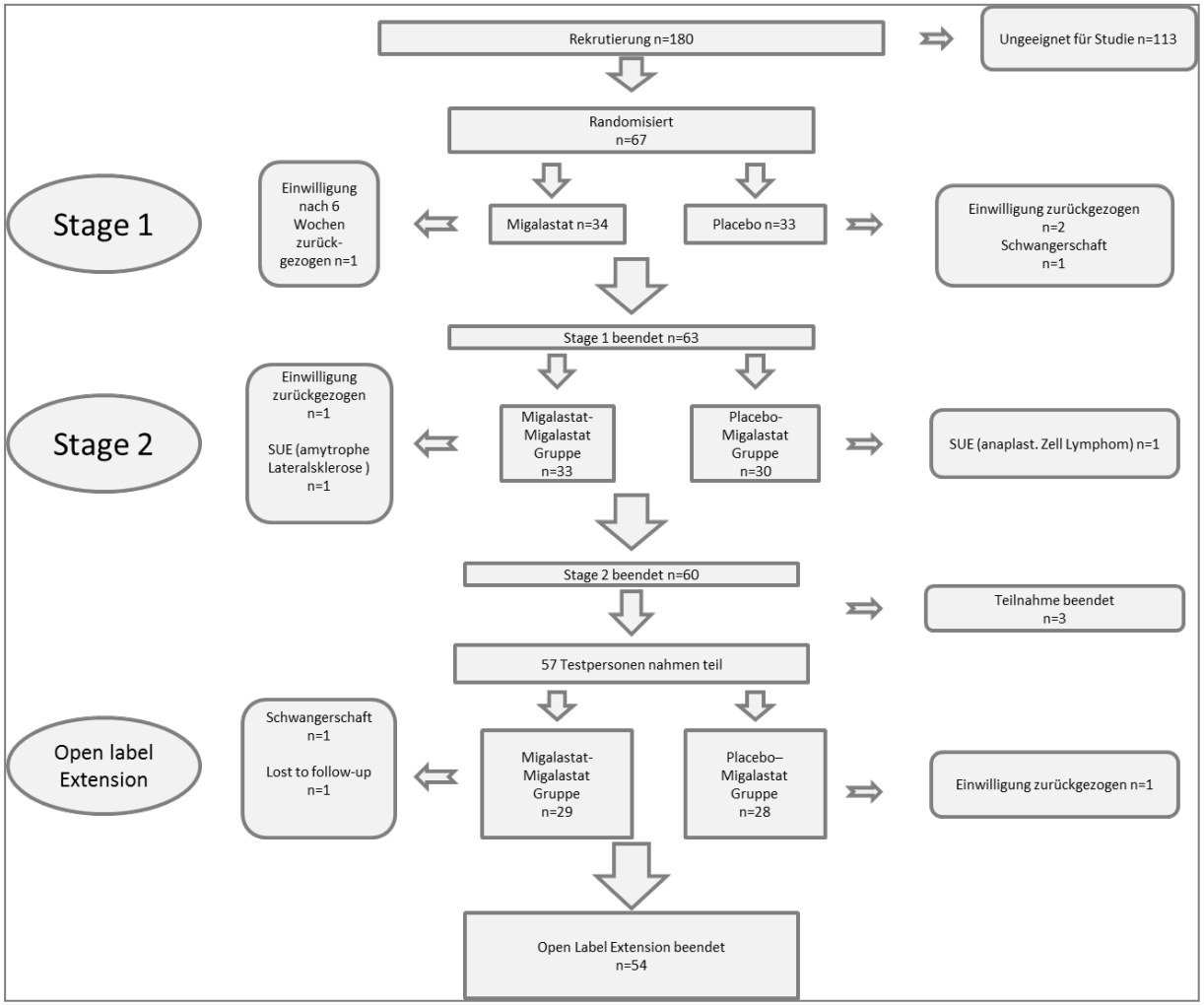


Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 012

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von ERT (Enzyme Replacement Therapy) und Migalastat für Patienten mit Morbus Fabry.
Methoden		
3	Studiendesign	012 wurde als klinische Phase 3 Studie randomisiert, Open-Label und aktiv kontrolliert durchgeführt.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die männlichen und weiblichen Patienten, die zuvor ERT erhalten hatte und eine Migalastat-responsive Mutation aufwiesen, wurden in einem Verhältnis von 1,5:1 in die beiden Studienarme randomisiert. A. Beendigung der ERT- und Start der Migalastat-Behandlung (ca. 30 Patienten geplant) B. Weiterführung der ERT-Behandlung (ca. 20 Patienten geplant) Jeder Patient war ca. 21 Monate in der Studie. Diese Zeit umfasste mehrere Perioden: 4. Screening/Baseline (ca. 2 Monate) 5. Open-label Behandlungsphase (ca. 18 Monate) 6. Follow-up (1 Monat) Nach Ende der 18-monatigen Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnehmen. Diese Patienten mussten nicht an der Follow-up Untersuchung teilnehmen. Für Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen betrug die gesamte Studiendauer 33 Monate.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten: - Mann oder Frau im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry zur Visite 1; Patienten unter 18 wurden nur von Zentren rekrutiert, die alle regulatorischen und ethischen Anforderungen erfüllen. - Patient hat eine bestätigte *GLA*-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte. - ERT-Behandlung wurde mindestens 12 Monate vor Visite 2 initiiert. - Dosierung der ERT war über die letzten 3 Monate vor Visite 2 stabil und betrug mindestens 80 % der aktuell empfohlenen Dosierung. - GFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Patienten, die ACE-Hemmer (ACEIs) oder Angiotensin-Rezeptorblocker(ARBs) einnahmen, mussten seit mindestens 4 Wochen vor Baseline auf eine stabile Dosis eingestellt sein. - Männer und Frauen im reproduktionsfähigen Alter mussten sich mit der Verwendung medizinisch akzeptierter Kontrazeption für die Studienperiode und anschließende 30 Tage einverstanden erklären. - Patienten, die bereit und in der Lage waren, ihre ausdrückliche schriftliche Einwilligung und Bestätigung zu geben. Ein Patient wurde hingegen als ungeeignet für die Studie eingestuft, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: - Patient hatte eine Nierentransplantation oder eine andere Organtransplantation - Patient war dialyse-pflichtig aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) - Patienten hatte eine dokumentierte TIA, einen Schlaganfall, eine unstabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1. - Patient hatte klinisch bedeutsame instabile Herzerkrankung nach Einschätzung des behandelnden Arztes. - Schwanger oder Stillend - Allergie oder Überempfindlichkeit auf Migalastat (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). - Patient hatte eine absolute Kontraindikation für Iohexol und/oder war unfähig an dem $mGFR_{iohexol}$-Test teilzunehmen. - Benötigt Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat) - Patient wurde bis zu 30 Tage vor Screening mit einer anderen Studienmedikation behandelt. - Andere Faktoren oder hinzukommende Erkrankungen, die es dem Patienten verwehren nach Protokoll behandelt werden zu können oder nach Ansicht des behandelnden Arztes ein zu großes Risikopotenzial bei Studienteilnahme darstellen. - Patient war nach Ansicht des behandelnden Arztes aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Geplant: 28 Behandler an 25 Studienzentren in 10 Ländern (Österreich, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, UK, USA) Die Zentren wurden auf 50 aufgestockt, um die Rekrutierung zu erleichtern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten nahmen 1 Kapsel mit 123 mg Migalastat oral jeden zweiten Tag ein. An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ während der Studienperiode eingenommen. Diese Kapsel unterschied sich bzgl. des Aussehens von Migalastat. Die Einnahme der Medikamente erfolgte möglichst zum selben Zeitpunkt am Tag. Die Patienten wurden angewiesen, 2 Stunden vor Einnahme und 2 Stunden danach zu fasten. Die aktive Kontrolle war ERT (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta). Agalsidase wurde vom jeweiligen behandelnden Arzt verschrieben und den Patienten zulassungskonform intravenös verabreicht. Allen Patienten wurde während der Screeningperiode ERT (mindestens 80 % der zugelassenen Dosis) verabreicht. Patienten, die in die ERT-Gruppe randomisiert wurden, erhielten weiterhin mindestens 80 % der zugelassenen Dosis.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte - Jährliche Veränderung der $mGFR_{iohexol}$, gemessen als Plasma Clearance von Iohexol zwischen Baseline und 18 Monaten - Jährliche Veränderung der e(GFR), gemessen als CKD-EPI entsprechend $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline bis 18 Monate Sekundäre Endpunkte - Veränderung der $mGFR_{iohexol}$ von Baseline - Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline - Jährliche Rate der Veränderung der eGFR, gemessen als Modification of Diet in Renal Disease equation ($eGFR_{MDRD}$) von Baseline bis 18 Monate - Veränderung der $eGFR_{MDRD}$ von Baseline - Veränderung von 24-Stunden Urin Protein und 24-Stunden Urin Albumin:Kreatinin Verhältnis von Baseline - Klinische kombinierte Endpunkte, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden Ereignissen: - Nieren-Ereignisse: a) Abnahme von $eGFR_{CKD-EPI}$ $\geq$ 15 ml/min/1,73m^2, mit Abnahme von eGFR < 90 ml/min/1,73m^2 relativ zu Baseline b) Anstieg von 24-Stunden Urin Protein $\geq$ 33 %, mit Anstieg von Protein $\geq$ 300 mg relativ zu Baseline - Kardiale Ereignisse: a) Herzinfarkt b) Instabile Angina pectoris c) Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators, Herzinsuffizienz - Zerebrovaskuläre Ereignisse: a) Schlaganfall b) TIA - Tod - Veränderung des LVMi (Left ventricular mass index von Baseline, gemessen mittels ECHO - Veränderung der Ejektionsfraktion von Baseline, gemessen mittels ECHO - Veränderung der α-GAL A Aktivität in weißen Blutzellen von Baseline - Veränderung des BPI (Brief Pain Inventory short form) von Baseline bei Patienten, die Schmerzen angaben - Veränderung der Lebensqualität von Baseline mittels SF-36v2 - Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 von Baseline Tertiäre Endpunkte: - Veränderung von Baseline bei folgenden ECHO Parametern: LVM, Stärke der Herzscheidewand in der Diastole, linksventrikuläre Verkürzungsgeschwindigkeit, linksventrikulär posteriore Stärke der Herzscheidewand, funktional Systolisch/diastolischer Grad - Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll der Studie wurde mit 3 Amendements ergänzt. Es wurden bzgl. der Zielkriterien keine Änderungen vorgenommen. Nachdem die Rekrutierung abgeschlossen war, wurde der *GLA*-Mutationsassay vom Clinical Trial HEK-Assay auf den GLP-validierten Assay umgestellt. 4 Patienten mit zuerst als ‚responsiv' klassifizierten Mutationen wurden als nicht-*amenable* eingestuft. Die mITT Population enthät daher nur Patienten mit *amenable* Mutationen. Der sekundäre Endpunkt Bestimmung des Urin GL-3 wurde gestrichen. Während der Studie 011 wurde festgestellt, dass die Level an Urin GL-3 hoch variable sind, vermutlich aufgrund von Probennahme und Behandlung der Proben. Der Endpunkt ‚Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 ' wurde aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse erst im Studienverlauf definiert und hinzugefügt. Es war geplant, die Endpunkte 24-h Urin Protein, 24-h Albumin:Kreatinin Ratio, LVMi, LVEF, α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen, BPI, SF-36v2 und Plasma-Lyso-Gb-3 mittels ANCOVA zu analysieren, jedoch wurden sie nur deskriptiv ausgewertet. Die Analyse des 24-h Urin Proteins und 24-h Albumin:Kreatinin Ratio wurde modifiziert, um die

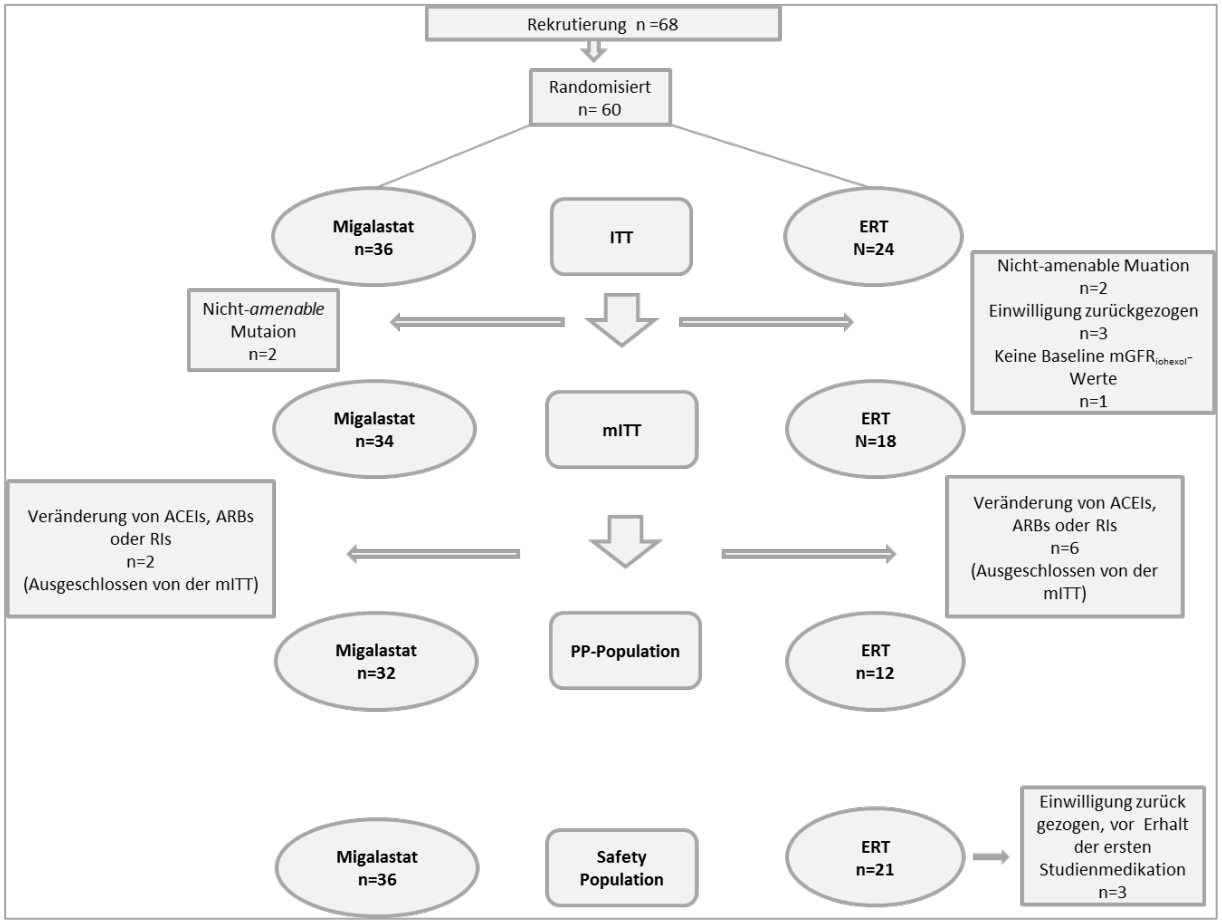
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		prozentuale Veränderung seit Baseline darzustellen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es ist keine Beschreibung zur Fallzahlplanung vorhanden. 68 Patienten erteilten eine Einwilligung zur Studie 60 Patienten wurden randomisiert - ITT-Population: 36 Patienten in Migalastat-Gruppe und 24 Patienten in der ERT-Gruppe. - mITT-Population: 34 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 18 Patienten in der ERT-Gruppe. Es wurden 8 Patienten ausgeschlossen. Von diesen hatten 4 Patienten Mutationen, die im GLP-validierten Assay als nicht-*amenable* klassifiziert wurden (2 Patienten pro Behandlungsgruppe). Die anderen 4 Patienten der ERT-Gruppe wurden aufgrund fehlender $mGFR_{iohexol}$-Bestimmungen (1) oder zurückgezogener Einwilligung (3) ausgeschlossen. - PP-Population: 32 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 12 Patienten in der ERT-Gruppe. - Safety-Population: 36 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 21 Patienten in der ERT-Gruppe. In der ERT-Gruppe wurden 3 Patienten ausgeschlossen, die keine Medikation erhalten hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Stand der Informationen ist der Interimsreport vom 9.3.2015. Die optionale Extensionsphase dauerte noch an.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nachdem die Eignung zur Studie bestätigt war (2. Visite), wurden die Teilnehmer in einem Verhältnis von 1,5:1 entweder in die ERT-Gruppe oder in die Migalastat-Gruppe randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels interakivem Voice-Response-System. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Proteinurie-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte nach Geschlecht und Proteinurie (< 100 mg/24 h; ≥ 100 mg/24 h).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung	Keine Angaben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt und die Konfidenzintervalle (KI) lagen bei 95 %. Statistische Analysen und Reporting wurde mittels SAS Version 9.2 durchgeführt. Die Baseline Charakteristika wurden zusammenfassend mit Hilfe deskriptiver Statistik dargestellt. Die Wirksamkeitsanalysen wurden für den primären Endpunkt für alle Populationen durchgeführt, für die sekundären Endpunkte jedoch nur für die mITT-Population. Primärer Endpunkt: Die jährliche Rate der Veränderung bzgl. $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline bis 18 Monate wurde mit einem ANCOVA Modell analysiert. Dabei galten Behandlungsgruppe, Geschlecht, Alter, Baseline GFR und Baseline 24-Stunden Urin Protein als Kovariaten. Deskriptive Statistik der jährlichen Raten wurde aus diesem Modell, welches LS-Mittelwerte (least square) und 95 5-KIs enthält, generiert. Die Messung der Vergleichbarkeit in der jährlichen Veränderungsrate der $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ zwischen Migalastat und ERT wurde auf 2 Wegen bestimmt: a) Die prozentuale Breite des Migalastat 95 %-KI, das über der unteren Grenze des ERT 95 %-KI liegt. Wenn dieser Prozentsatz > 50 % war, kann angenommen werden, dass Migalastat vergleichbar mit ERT ist. b) Die jährliche Veränderungsrate in GFR als LS-Mittelwert der Behandlungsgruppen wurde verglichen. Wenn der mittlere LS-Wert für Migalastat der jährlichen Veränderungsrate in GFR nicht kleiner als 2,2 ml/min/1,73m^2/Jahr unter dem ERT-Wert liegt, ist Migalastat vergleichbar mit ERT. Sekundäre Endpunkte: Wenn nicht anders spezifiziert, wurden alle sekundären Endpunkte zusammenfassend deskriptiv zu jedem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt mit Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen dargestellt. Für qualitative Variablen wurden die Anzahl von Ereignissen und der Prozentsatz angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen mittels ANCOVA und MMRM durchgeführt: - Analyse für die PP-Population - Alle Patienten, die in ERT randomisiert wurden, unabhängig vom Mutationsstatus - Nur Patienten analysiert, die die 18 Monate der Studie vollendet hatten
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden 68 Teilnehmer als geeignet rekrutiert und davon 60 Patienten randomisiert (36 in die Migalastat-Gruppe und 24 in die ERT-Gruppe). In der Auswertung für die mITT-Population wurden 4 Patienten mit nicht-*amenable* Mutationen ausgeschlossen (2 pro Behandlungsgruppe). In der Migalastat-Gruppe beendeten 34 Patienten die 18-monatige Behandlungsphase. Bei 2 Patienten lag eine zurückgezogene Einwilligung vor. In der ERT-Gruppe beendeten 18 Patienten die Behandlungsphase und 3 zogen ihre Einwilligung zurück.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Migalastat-Gruppe: 36 Patienten, ERT-Gruppe: 24 Patienten b) Migalastat-Gruppe: 36 Patienten, ERT-Gruppe: 21 c) ITT: Migalastat-Gruppe: 36 Patienten, ERT-Gruppe: 24 Patienten mITT: Migalastat-Gruppe: 34 Patienten, ERT-Gruppe: 18 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Sicherheitsauswertung wurden 3 Patienten der ERT-Gruppe nicht berücksichtigt, weil sie keine Medikation erhalten hatten. Insgesamt 5 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück (2 in der Migalastat-Gruppe und 3 in der ERT-Gruppe). Es gab keine Studienabbrüche aufgrund von UEs, Lost-to Follow-up, Tod oder anderen Gründen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 08.09.2011 Letzter Patient beendete die 18-monatige Behandlungsphase der Studie: 27.05.2014 Extensionsphase dauert an.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Stand der Informationen ist der Interimsreport vom 09.03.2015. Die optionale Extensionsphase dauerte noch an.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-11: Darstellung des Patientenflusses in Studie 012



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 011

Genaue Benennung der Quelle	**Kürzel**
Clinical Study Report: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations	CSR AT1001-011

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Block-Randomisierung wurde von einem zentralen System vorgenommen. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder der Migalastat- oder der Placebo-Gruppe zugeordnet. Dabei erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben, gemessen als Todesfälle in der Sicherheitsauswertung wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: GL-3-Inklusionen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Pathologen des *Clinical Pathology Endpoint Committee (CPEC)* blieben verblindet, solange die Auswertung der Biopsien aus Phase 2 andauerte. Während dieser Zeit blieb der unabhängige Statistiker, der für die Datenauswertung zuständig war, ebenfalls verblindet. Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: ECHO-Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Aufnahmen der Untersuchungen werden auf einem Datenträger an ein externes Untersuchungslabor versendet, das verblindet eine Auswertung vornimmt.

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Krankheitsmarker Plasma-Lyso-Gb-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Proben wurden von einem Wissenschaftler, der bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet war, für die Analyse vorbereitet und erhielten neue Kennzahlen. Die Untersuchungen wurden in den Laboratorien von Amicus von unabhängigem Laborpersonal durchgeführt, welches wiederum verblindet gegenüber der Behandlung, des Patienten und des Entnahmezeitpunktes war.

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ‚Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 ‘ wurde im Studienverlauf erst definiert und hinzugefügt. Bei dieser Bestimmung handelt es sich um einen relativ neuen Krankheitsmarker, der erst 2008 von Aerts et al. spezifisch für Morbus Fabry beschrieben wurde. Die Tatsache, dass dieser Endpunkt nicht im Protokoll prädefiniert war, wirkt sich nur sehr unwahrscheinlich in Form einer relevanten die Verzerrung auf die Ergebnisse aus. Als Laborparameter ist für den Gehalt an Plasma-Lyso-Gb-3 im Blut der Studienteilnehmer kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-Short Form (BPI-SF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle an der Studie direkt Beteiligten waren in Phase 1 bzgl. Behandlung verblindet. Die Verblindung konnte erst aufgehoben werden, als die Datenbank für Phase 2 geschlossen und alle Nierenbiopsien ausgewertet waren.

In Phase 2 wurden die Auswertungen noch verblindet bzgl. des Patienten und des Entnahmezeitpunktes vorgenommen.

Alle Datensätze, Listen, Tabellen oder Graphiken mit identifizierbaren Informationen waren weder intern noch extern zugänglich und für das Personal des Sponsors gesperrt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 012

Studie: 012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report: A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT	Interim CSR AT1001-012

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Nachdem die Eignung zur Studie bestätigt war (2. Visite), wurden die Teilnehmer in einem Verhältnis von 1,5:1 entweder in die ERT-Gruppe oder in die Migalastat-Gruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels interakivem Voice-Response-System. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Proteinurie-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels interakivem Voice-Response-System. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Proteinurie-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine Randomisierung, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung einzelner Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Da die primären und sekundären Zielkriterien hauptsächlich die Bestimmung von Laborwerten betrafen und daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, kann trotz des Open-Label-Designs das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich. Eine Verblindung ist jedoch bei der Erhebung der Todesfälle unerheblich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben, gemessen als Todesfälle in der Sicherheitsauswertung wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Rate der Änderung der Nierenfunktion $eGFR_{CKD-EPI}$

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Kardialer kombinierter Endpunkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist keine Verzerrung zu erwarten, da dieser Endpunkt unabhängig von der Verblindung auf die gleiche Weise erhoben wird.

Endpunkt: Renaler kombinierter Endpunkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist keine Verzerrung zu erwarten, da dieser Endpunkt unabhängig von der Verblindung auf die gleiche Weise erhoben wird.

Endpunkt: Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist keine Verzerrung zu erwarten, da dieser Endpunkt unabhängig von der Verblindung auf die gleiche Weise erhoben wird.

Endpunkt: ECHO-Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Aufnahmen der Untersuchungen werden auf einem Datenträger an ein externes Untersuchungslabor versendet, das verblindet eine Auswertung vornimmt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Krankheitsmarker Plasma-Lyso-Gb-3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Proben wurden von einem Wissenschaftler, der bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet war, für die Analyse vorbereitet und erhielten neue Kennzahlen. Die Untersuchungen wurden in den Laboratorien von Amicus von unabhängigem Laborpersonal durchgeführt, welches wiederum verblindet gegenüber der Behandlung, des Patienten und des Entnahmezeitpunktes war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ‚Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 ' wurde im Studienverlauf erst definiert und hinzugefügt. Bei dieser Bestimmung handelt es sich um einen relativ neuen Krankheitsmarker, der erst 2008 von Aerts et al. spezifisch für Morbus Fabry beschrieben wurde. Die Tatsache, dass dieser Endpunkt nicht im Protokoll prädefiniert war, wirkt sich nur sehr unwahrscheinlich in Form einer relevanten die Verzerrung auf die Ergebnisse aus. Als Laborparameter ist für den Gehalt an Plasma-Lyso-Gb-3 im Blut der Studienteilnehmer kein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu erwarten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs ist es bei der Selbsteinschätzung der Patienten möglich, dass eine Verzerrung der Ergebnisse eintritt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als hoch eingestuft. Eine relevante Verzerrung ist bei der Auswertung von selbst berichteten Endpunkten ohne Verblindung nicht auszuschließen.

Endpunkt: Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-Short Form (BPI-SF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs ist es bei der Selbsteinschätzung der Patienten möglich, dass eine Verzerrung der Ergebnisse eintritt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als hoch eingestuft. Eine relevante Verzerrung ist bei der Auswertung von selbst berichteten Endpunkten ohne Verblindung nicht auszuschließen.

Endpunkt: Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs ist es bei der Selbsteinschätzung der Patienten möglich, dass eine Verzerrung der Ergebnisse eintritt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als hoch eingestuft. Eine relevante Verzerrung ist bei der Auswertung von selbst berichteten Endpunkten ohne Verblindung nicht auszuschließen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie 012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Dabei spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie 012 mit „hoch" bewertet.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse für die Open-Label-Studie 012 wird ausgeschlossen, da es sich bei SUE nicht um Ereignisse handelt, die ausschließlich auf der Wahrnehmung des Patienten beruhen. Eine medizinische Einschätzung liegt in jedem der gemeldeten Fälle vor. Dabei ist es unwahrscheinlich, dass die Meldehäufigkeit oder Einstufung von SUE, die sich auf Bedrohung des Lebens, einen bestätigten Krankenhausaufenthalt oder eine anhaltende Einschränkung des Patienten beziehen von der Kenntnis über das eingenommene Medikament beeinflusst wird. Es gibt keine weiteren Hinweise auf eine Verzerrung, daher wird das Potenzial insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 041

Studie: 041

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Angaben zu Studie 041 wurden entnommen aus: CTD 2-7-3 (Wirksamkeit) und 2-7-4 (Sicherheit)	kein verwendetes Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Studie 041 läuft als Extensionsstudie zu 011 und 012 als 1-armige, offene Interventionsstudie, um Langzeitdaten zu Migalastat zu gewinnen und den Patienten weiterhin Zugang zu dem Wirkstoff zu gewähren.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Als einarmige Studie gibt es keine verschiedenen Behandlungsgruppen. Alle Patienten erhalten Migalastat in gleicher Dosierung.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine näheren Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Als einarmige Studie gibt es keine verschiedenen Behandlungsgruppen. Alle Patienten erhalten Migalastat in gleicher Dosierung.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: $eGFR_{CKD-EPI}$

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus den Angaben aus der Zwischenauswertung in den CTD-Abschnitten 2-7-3 und 2-7-4 lassen sich die genauen Patientenzahlen nicht prüfen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Studie 041 ist keine randomisierte Studie.

Endpunkt: LVMi

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus den Angaben aus der Zwischenauswertung in den CTD-Abschnitten 2-7-3 und 2-7-4 lassen sich die genauen Patientenzahlen nicht prüfen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Studie 041 ist keine randomisierte Studie.

Endpunkt: Sicherheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus den Angaben aus der Zwischenauswertung in den CTD-Abschnitten 2-7-3 und 2-7-4 lassen sich die genauen Patientenzahlen nicht prüfen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Studie 041 ist keine randomisierte Studie.