

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Migalastat (Galafold®)

Amicus Therapeutics GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von Jugendlichen mit
Morbus Fabry ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	35
4.2.5.3 Meta-Analysen	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	56
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	56
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	60
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	63

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	63
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	63
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	63
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	64
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	64
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	64
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	68
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	69
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	71
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	71
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	71
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	72
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	73
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite	73
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	74
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	74
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	74
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	81
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	83
4.3.2.3.3.2	eGFR – weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.3.3	LVMi – weitere Untersuchungen	86
4.3.2.3.3.4	FABPRO-GI – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.3.5	FPHPQ – weitere Untersuchungen.....	96
4.3.2.3.3.6	PGI-C – weitere Untersuchungen.....	105
4.3.2.3.3.7	PedsQL™ – weitere Untersuchungen	109
4.3.2.3.3.8	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.3.9	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.10	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.11	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	125
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	125
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	125

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	126
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	129
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	130
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	130
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	130
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	130
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	131
4.6	Referenzliste.....	132
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		136
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		139
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		141
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		142
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....		171
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		181
Anhang 4-G : Ergebnisse und ergänzende Grafiken des FABPRO-GI der ITT- Population.....		201
Anhang 4-H : Ergebnisse des FPHPQ der ITT-Population		206
Anhang 4-I : Ergebnisse des PGI-C der mITT- und ITT-Population (kontinuierliche Werte)		212
Anhang 4-J : Ergebnisse und ergänzende Grafiken des PedsQL™.....		239

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Studiendesign der Studie AT1001-020.....	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie AT1001-020 der mITT.....	17
Tabelle 4-3: Liste der Endpunkte aus Studie AT1001-020 (Stage 2)	25
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	27
Tabelle 4-5: Patientenpopulationen der Studie AT1001-020.....	37
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie AT1001-020.....	37
Tabelle 4-7: Anforderungen für eine Subgruppenanalyse	45
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	59
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	62
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	62

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	64
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	65
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	66
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	66
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	68
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	69
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	69
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-36: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-39: Charakterisierung der mITT Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-40: Charakterisierung der ITT Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	82
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen	83
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt eGFR – weitere Untersuchungen.....	84

Tabelle 4-46: Ergebnisse für eGFR – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt LVMI – weitere Untersuchungen	86
Tabelle 4-48: Ergebnisse für LVMI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt FABPRO-GI – weitere Untersuchungen ...	88
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtscore des FABPRO-GI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-51: Ergebnisse Responderanalyse für FABPRO-GI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subskalen des FABPRO-GI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt FPHPQ – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-54: Ergebnisse für FPHPQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-55: Ergebnisse Responderanalyse für FPHPQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Endpunkt PGI-C – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Rücklaufquote des PGI-C– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-58: Ergebnisse Responderanalyse für PGI-C– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Endpunkt PedsQL™ – weitere Untersuchungen	109
Tabelle 4-60: Ergebnisse für PedsQL™– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-61: Ergebnisse Responderanalyse für PedsQL™– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-63: Ergebnisse für UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-64: Ergebnisse für UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	122
Tabelle 4-66: Ergebnisse für SUE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche – weitere Untersuchungen.....	123

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-69: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens	125
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	130
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AT1001-020	172
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-020	182
Tabelle 4-73: Ergebnisse Responderanalyse für PedsQL™-Elternversion – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studienablaufs.....	26
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	60
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 4-5: Schematische Darstellung des Studienablaufs.....	79
Abbildung 4-6: Durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline des FABPRO-GI-Gesamtscores für die mITT-Population	90
Abbildung 4-7: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Verstopfung des FABPRO-GI für die mITT-Population	94
Abbildung 4-8: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Durchfall des FABPRO-GI für die mITT-Population	95
Abbildung 4-9: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Gesamtschmerz des FABPRO-GI für die mITT-Population	95
Abbildung 4-10: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Bauchschmerz des FABPRO-GI für die mITT-Population	96
Abbildung 4-11: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 8 – 12 Jahre)	101
Abbildung 4-12: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 8 – 12 Jahre)	101
Abbildung 4-13: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 8 – 12 Jahre)	102
Abbildung 4-14: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 13 – 18 Jahre)	102
Abbildung 4-15: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 13 – 18 Jahre)	103
Abbildung 4-16: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 13 – 18 Jahre)	103
Abbildung 4-17: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscores für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 8 – 12 Jahre).....	114

Abbildung 4-18: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 8 – 12 Jahre)	115
Abbildung 4-19: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 8 – 12 Jahre)	115
Abbildung 4-20: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscores für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 13 – 18 Jahre).....	116
Abbildung 4-21: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 13 – 18 Jahre)	116
Abbildung 4-22: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 13 – 18 Jahre)	117
Abbildung 4-23: Flow-Chart der Studie AT1001-020	180
Abbildung 4-24: Durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline des FABPRO-GI-Gesamtscores für die ITT-Population	201
Abbildung 4-25: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Verstopfung des FABPRO-GI für die ITT-Population	202
Abbildung 4-26: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Durchfall des FABPRO-GI für die ITT-Population	203
Abbildung 4-27: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Gesamtschmerz des FABPRO-GI für die ITT-Population	204
Abbildung 4-28: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Bauchschmerz des FABPRO-GI für die ITT-Population	205
Abbildung 4-29: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)	206
Abbildung 4-30: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)	207
Abbildung 4-31: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)	208
Abbildung 4-32: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)	209
Abbildung 4-33: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)	210

Abbildung 4-34: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)	211
Abbildung 4-35: Ergebnisse des PGI-C für die mITT-Population	221
Abbildung 4-36: Ergebnisse des PGI-C für die ITT-Population.....	230
Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Durchfall der mITT-Population.....	231
Abbildung 4-38: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Durchfall der ITT-Population	232
Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich abdomineller Schmerzen der mITT-Population.....	233
Abbildung 4-40: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich abdomineller Schmerzen der ITT-Population.....	234
Abbildung 4-41: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Gesamtschmerzen der mITT-Population.....	235
Abbildung 4-42: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Gesamtschmerzen der ITT-Population.....	236
Abbildung 4-43: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens der mITT-Population	237
Abbildung 4-44: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens der ITT-Population	238
Abbildung 4-45: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der mITT (Version für 8- bis 12-Jährige).....	244
Abbildung 4-46: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der mITT (Version für 13- bis 18-Jährige).....	250
Abbildung 4-47: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore Elternversion für die mITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	251
Abbildung 4-48: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	252
Abbildung 4-49: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	253
Abbildung 4-50: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore Elternversion für die mITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	254
Abbildung 4-51: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	255
Abbildung 4-52: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	256

Abbildung 4-53: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der ITT (Version für 8- bis 12-Jährige).....	263
Abbildung 4-54: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der ITT (Version für 13- bis 18-Jährige).....	269
Abbildung 4-55: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Elternversion Gesamtscore für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	270
Abbildung 4-56: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	271
Abbildung 4-57: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	272
Abbildung 4-58: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore Elternversion für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	273
Abbildung 4-59: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	274
Abbildung 4-60: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	275
Abbildung 4-61: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	276
Abbildung 4-62: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	277
Abbildung 4-63: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige).....	278
Abbildung 4-64: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	279
Abbildung 4-65: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	280
Abbildung 4-66: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige).....	281

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin converting enzyme
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body mass index
bzw.	beziehungsweise
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECHO	Echokardiographie
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
ERT	Enzymersatztherapie
e-Tagebuch	elektronisches Tagebuch
ET	Early Termination
FABPRO-GI	Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version)
FPHPQ	Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire
GAL A	Galaktosidase A
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GLA-Gen	α -Galaktosidase A Gen
GLP	Good Laboratory Practice
HCl	Hydrochlorid

Abkürzung	Bedeutung
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice
i. d. R.	in der Regel
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive response technology
ITT	Intention to treat
k.A.	keine Angabe
LVMi	linksventrikulärer Massenindex
Lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosin
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal important difference
Min	Minimum
mITT	modified Intention to treat
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Population
n	Anzahl der Patienten in der Auswertung
PD	Pharmakodynamik
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PK	Pharmakokinetik
PR-Intervall	Abstand im EKG zwischen dem Beginn der P-Welle und dem Beginn des QRS-Komplexes, im angelsächsischen Sprachraum anstelle des Begriffs PQ-Zeit
PT	Preferred Term
QRS-Intervall	Kurvenbestandteil des EKG, besteht aus einer negativen Q-Zacke, einer positiven hohen R-Zacke, einer kleinen negativen S-Zacke

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events, behandlungsbedingtes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
α -GAL A	α -Galaktosidase A

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 4.3)
- 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 Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A [α -GAL A]-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Im Rahmen dieses Dossiers werden diese Patienten daher als *amenable* (Migalastat-sensitiv) bezeichnet. Für die folgende Darstellung der Evidenz zur Indikationserweiterung wird die in Modul 3 hergeleitete Zielgruppenpopulation von 12 bis < 16-jährigen Patienten herangezogen.

Der Zusatznutzen gilt gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO aufgrund des Orphan Drug-Status bereits durch die Zulassung als belegt [1]. Maßgeblich hierfür sind grundsätzlich die Zulassungsstudien. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht erbracht werden. 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 Patienten in der Zielpopulation.

Datenquellen

Die dargestellte empirische Evidenz entspricht den Ergebnissen der Zulassungsstudie AT1001-020. Als Datenquelle wurden die Studienunterlagen der Phase-IIIb-Studie herangezogen. Die Studie ist auch im Rahmen einer systematischen Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifizierbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

Die Darstellung der Ergebnisse unter Abschnitt 4.3.2.3 sowie die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Stage 2 der Studie AT1001-020. Die Ergebnisse der Stage 1 werden unterstützend deskriptiv in Abschnitt 4.1 und 4.4 dargestellt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der für das Dossier berücksichtigten Studie orientieren sich an der erweiterten 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 erfolgt in zwei Schritten:

Das Verzerrungspotenzial der Studie 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] systematisch extrahiert und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, berücksichtigt. Es erfolgte eine abschließende Beurteilung

der Verzerrungsaspekte. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben im Anhang 4-F dargestellt.

Die Studie AT1001-020 war eine einarmige, zweistufige, offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-IIIb-Studie. Die Studie bestand aus zwei Stages mit einer Studiendauer von insgesamt 12 Monaten. In Stage 1 wurden die Patienten einen Monat lang mit Migalastat behandelt, um die Pharmakokinetik (PK) zu untersuchen und die Sicherheit zu bewerten. Anschließend erhielten die Patienten in Stage 2 für weitere 11 Monate Migalastat, um die Wirksamkeit und Sicherheit sowie Pharmakodynamik (PD) zu bewerten (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Studiendesign der Studie AT1001-020

Studie	Stage (Dauer)	Auswertung von
AT1001-020	1 (Monat 0 – 1)	Sicherheit und PK: Patienten mit Morbus Fabry mit einer <i>amenable</i> Mutation
	2 (Monat 1 – 12)	Sicherheit, PD und Wirksamkeit: Patienten mit Morbus Fabry mit einer <i>amenable</i> Mutation
Abkürzungen: PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik		

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA [1] entspricht die berücksichtigte Studie AT1001-020 zu Migalastat der Evidenzstufe IV. Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns sowie der fehlenden Randomisierung wird das Verzerrungspotential der Studie grundsätzlich als hoch eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte wird im Ergebnisteil darauf eingegangen, welche Faktoren einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse möglicherweise entgegenstehen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der untersuchten Teilpopulation (mITT) herangezogen.

Tabelle 4-2 beschreibt die patientenrelevanten Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) der untersuchten Teilpopulation der Morbus Fabry-Patienten (mITT) zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Migalastat-Behandlung.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie AT1001-020 der mITT

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)	Ergebnis
Mortalität		
Anzahl Todesfälle n (%)	0 (0,0 %)	Es traten keine Todesfälle innerhalb der Studie AT1001-020 auf.
Morbidität		

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)			Ergebnis
eGFR	Veränderung von Baseline bis Monat 12, MW (SD) -5,4 ml/min/1,73 m ² (12,69)			Im Verlauf der Studie nahm die eGFR leicht ab.
LVMi	Veränderung von Baseline bis Monat 12, MW (SD) -7,8254 g/m ² (13,74719)			Der LVMi nahm im Verlauf der Studie ab.
FABPRO-GI				
Gesamtscore	Veränderung von Baseline bis Monat 12, MW (SD)	-2,00 (n.a.)		Im Gesamtscore verbesserten sich die gastrointestinalen Symptome nach 12 Monaten Behandlung. Die Durchschnittswerte zu Monat 12 zeigen eine geringe Symptomlast in den Subskalen zum Studienende.
	Verringerung im FABPRO-GI-Score MID = 15 %, n (%)	Ja: 3 (21) Nein: 11 (79)		
Verstopfung	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	1,130 (2,1223)		
Durchfall	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	1,148 (1,8522)		
Gesamtschmerz	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	0,745 (0,7269)		
Bauchschmerz	Durchschnittswerte zu Monat 12, MW (SD)	0,363 (0,4202)		
FPHPQ (altersabhängige Version)		8 – 12 Jahre	13 – 18 Jahre	Bei den Symptom-Kategorien des FPHPQ ist im Allgemeinen keine eindeutige Tendenz erkennbar. Lediglich bei den jüngeren Kindern (Version 8- bis 12 Jahre) zeigte sich in der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue eine stetige Verbesserung.
Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	-2,83 (0,707)	2,11 (5,000)	
	Verbesserung der Symptomatik*, n (%)	Ja: 1 (33) Nein: 2 (67)	Ja: 3 (27) Nein: 8 (73)	
Schmerzen in Verbindung mit Kälte	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	-2,00 (2,828)	-0,33 (3,202)	
	Verbesserung der Symptomatik*, n (%)	Ja: 1 (33) Nein: 2 (67)	Ja: 2 (18) Nein: 9 (82)	
Bauchschmerzen & Fatigue	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	4,50 (2,121)	0,33 (6,124)	
	Verbesserung der Symptomatik*, n (%)	Ja: 1 (33) Nein: 2 (67)	Ja: 2 (18) Nein: 9 (82)	
PGI-C	Responderanalyse	Monat 12 (n [%])		

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)		Ergebnis	
Durchfall	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	6 (40,0) 6 (40,0) 0 (0,0)	Behandlung berichteten 6 Patienten (40 %) von einer Verbesserung in Bezug auf Durchfall; keiner gab eine Verschlechterung an. In der Kategorie abdominelle Schmerzen zeigten 5 Patienten (33,3 %) eine Verbesserung und 1 Patient (6,7 %) berichtete eine Verschlechterung. Jeweils 6 Patienten (40 %) gaben eine Verbesserung beim Gesamtschmerz und Aktivitäten des alltäglichen Lebens an und eine Verschlechterung erlebte je 1 Patient (6,7 %).	
Abdominelle Schmerzen	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	5 (33,3) 6 (40,0) 1 (6,7)		
Gesamtschmerz	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	6 (40,0) 5 (33,3) 1 (6,7)		
Aktivitäten des alltäglichen Lebens	Verbesserung Keine Änderung Verschlechterung	6 (40,0) 5 (33,3) 1 (6,7)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PedsQL™ (altersabhängige Version)		8 – 12 Jahre	13 – 18 Jahre	Der Gesamtscore, der psychosoziale Bereich und der körperliche Bereich des PedsQL™ zeigen insgesamt, vor allem bei den jüngeren Kindern (Version 8- bis 12-Jahre), eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Gesamtscore	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	13,04 (10,760)	0,85 (6,379)	
	Verbesserung der Lebensqualität*, n (%)	Ja: 2 (67) Nein: 1 (33)	Ja: 2 (18) Nein: 9 (82)	
Psychosozialer Bereich	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	14,17 (12,964)	-0,37 (7,940)	
	Verbesserung der Lebensqualität*, n (%)	Ja: 2 (67) Nein: 1 (33)	Ja: 3 (27) Nein: 8 (73)	
Körperlicher Bereich	Veränderung von Baseline bis Monat 12* MW (SD)	10,94 (6,629)	3,12 (8,268)	

AT1001-020 Dimension Endpunkt	Migalastat-HCl 150 mg (N = 15)			Ergebnis
	Verbesserung der Lebensqualität*, n (%)	Ja: 2 (67) Nein: 1 (33)	Ja: 3 (27) Nein: 8 (73)	
Sicherheit	Safety Population: Migalastat-HCl 150 mg (N = 14)			
Gesamtrate UE	13 (92,9 %)			Es zeigen 92,9 % der Patienten ein UE, 14,3 % ein schweres UE sowie 7,1 % ein SUE. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund eines UE ab.
Gesamtrate UE leicht moderat schwer	8 (57,1 %) 3 (21,4 %) 2 (14,3 %)			
Gesamtrate SUE	1 (7,1 %)			
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund UE	0 (0,0 %)			
Hinweis: *3 Patienten wurden während der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version 8 – 12 Jahre auf die 13 – 18 Jahre. Aufgrund dieses Wechsels wurden die Daten aller 3 Patienten für die Monate 9 und 12 nicht eingeschlossen sowie für einen Patienten Monat 6. Dargestellt ist für die 8 – 12-Jährigen der Auswertungszeitpunkt Monat 6.				
Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); FPHPQ: Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; HCl: Hydrochlorid; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; mg: Milligramm; MID: Minimal important difference; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n.a.: nicht auswertbar; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; PGI-C: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat wird gemäß AM-NutzenV [3] in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA [1] als nicht quantifizierbar eingestuft. Es zeigt sich über die Zulassungsstudie ein durchweg positiver Effekt von Migalastat bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, die eine *amenable* Mutation 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 im Alltag vermieden werden kann. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von Morbus Fabry beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten.

In Stage 1 der vorgelegten Studie wurde durch pharmakokinetische Untersuchung geprüft, inwieweit die Exposition gegenüber Migalastat bei Jugendlichen der bei Erwachsenen ähnlich

ist. Simulationen legen nahe, dass die Dosierung von 150 mg Migalastat-HCl für Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 45 kg einer vergleichbaren, bioäquivalenten Exposition wie bei Erwachsenen entspricht. Dies erlaubt die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Jugendliche bis zu einem Mindestalter von 12 Jahren [4].

In Stage 2 der vorgelegten klinischen Studie wird der medizinische Nutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat in verschiedenen mit Morbidität und Lebensqualität der Erkrankung assoziierten Organsystemen deutlich.

In Bezug auf die Niere wird bei Fortschreiten der Erkrankung Morbus Fabry zunehmend eine Beeinträchtigung der renalen Funktion festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Patienten deutlich schneller abfallen als bei gesunden Personen. Daher ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung. Hier zeigt die Behandlung mit Migalastat, dass die eGFR-Werte unter Therapie bei den Kindern und Jugendlichen im Normalbereich liegen. Als normal gelten Werte ≥ 90 ml/min/1,73 m² [5]. Im Laufe des Tages können eGFR-Werte um bis zu ein Drittel schwanken. Die eGFR-Werte gesunder Kinder (6 –12 Jahre) liegen zwischen 101,6 und 115,4 ml/min/1,73 m² [6]. Die Werte der mITT-Population liegen über den gesamten Studienzeitraum im Normalbereich, wovon in dieser Altersgruppe aufgrund des meist noch frühen Stadiums der Erkrankung ausgegangen werden konnte. Deutliche Effekte dieses Parameters sind daher aufgrund der Progression der Erkrankung erst bei Erwachsenen zu erwarten.

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Morbus Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [7]. Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMI im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an. In der Studie AT1001-020 litten die Patienten noch nicht an kardialen Symptomen. Im Mittel liegt der LVMI bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen (5 bis 24 Jahre) bei 72,44 g/m² (SD = 14,57). Das 50 %-Perzentil liegt bei 12 bis 16-Jährigen bei 61,07 (Mädchen) und 70,48 (Jungen) bzw. 63,66 (Mädchen) und 77,80 g/m² (Jungen) [8]. Die LVMI-Werte der mITT-Population decken sich über den gesamten Studienzeitraum mit denen gesunder Kinder und Jugendlicher der gleichen Altersgruppe. Unter Therapie mit Migalastat für die Dauer von einem Jahr war zu beobachten, dass der LVMI leicht abnahm.

Mehr als die Hälfte der betroffenen Fabry-Patienten leiden an gastrointestinalen Beschwerden [9]. Diese können bereits im Kindesalter beginnen und unter Umständen erstes oder auch alleiniges Symptom der Erkrankung sein. Der FABPRO-GI-Fragebogen als Maß für Morbidität erfasst gastrointestinale Anzeichen und Symptome sowie Schmerzen. Über die Studiendauer hinweg konnte eine Abnahme des Gesamtscores beobachtet werden. Damit zeigt sich eine Verbesserung der erfassten Symptome. Vor allem auf der Ebene der Einzelitems war dieser Effekt bei Bauchschmerzen zu beobachten.

Weitere Morbus Fabry-spezifische Symptome wurden in der vorgelegten Studie anhand des FPHPQ erfasst, der in zwei altersabhängigen Versionen eingesetzt wurde. Die kleine Population der Kinder und Jugendlichen von 12 bis < 16 Jahren (N = 15) wurde dadurch noch

einmal aufgesplittet und nur 3 Kinder füllten die Version für 8- bis 12-Jährige aus. Aufgrund von Schwankungen ließ sich keine eindeutige Tendenz erkennen.

Ein weiterer Endpunkt zeigt die Verbesserung in der Dimension Morbidität: Es wurde der PGI-C bestehend aus vier Fragen, die sich auf Durchfall, abdominale Schmerzen, Gesamtschmerz und das alltägliche Leben beziehen, eingesetzt. In der Auswertung zeigte sich, dass in allen Kategorien und zu allen Zeitpunkten deutlich mehr Patienten eine Verbesserung erlebten als eine Verschlechterung. Oft lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auch über denjenigen, die keine Veränderung erfuhren.

Bezüglich der Lebensqualität konnte aus den Studiendaten ebenfalls ein positiver Effekt unter Migalastat-Behandlung beobachtet werden. Es wurde der PedsQL™ in zwei altersabhängigen Versionen ausgewertet. Der Gesamtscore, der psychosoziale Bereich und der körperliche Bereich des PedsQL™ zeigten insgesamt, insbesondere bei Patienten, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Bezug auf die Sicherheit einer Dauertherapie mit Migalastat für die Altersgruppe 12 bis < 16 lagen mit Stage 1 erste Daten vor. Es traten bei 5 von 9 Patienten (55,6 %) UE auf. Alle waren in ihrer Ausprägung leicht und betrafen folgende PT: Pharyngitis (1), Infektion der oberen Atemwege (3), Kopfschmerzen (1) sowie Arzneimitteloxanthem (1). Es traten keine SUE auf und alle 9 Patienten beendeten Stage 1. Im Verlauf der Stage 2 wurden keine weiteren unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Es berichteten 13 Patienten (92,9 %) mindestens ein UE, von denen die meisten leicht in ihrer Ausprägung waren. Ein schweres UE trat bei 2 Patienten (14,3 %) auf und 1 Patient berichtete ein SUE (7,1 %). Es traten keine Todesfälle auf und keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund eines UE ab. Diese Daten zeigen, dass Migalastat allgemein sicher und gut verträglich war.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war die Studienpopulation mit 15 Patienten äußerst klein, was zwar die Belastbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt hat, jedoch den insgesamt positiven Effekt der Therapie erkennen lässt. Es zeigte sich unter der 12-monatigen Behandlung von Jugendlichen mit Migalastat eine stabile renale und kardiale Funktion, was dem Ziel einer Langzeittherapie entspricht. Die Verbesserung Fabry-typischer Symptome und der Lebensqualität sowie die gute Verträglichkeit belegen den medizinischen Nutzen.

Aufgrund der Einschränkungen aktueller Behandlungsoptionen durch ERT besteht nach wie vor ein Bedarf an Therapieoptionen, um die Krankheit von Anfang an bestmöglich zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf bereits frühestmöglich aufzuhalten. Jugendlichen mit Morbus Fabry steht mit Migalastat eine bereits erprobte Therapieoption zur Verfügung, durch die Einschränkungen der ERT, wie z. B. die intravenöse Gabe und die damit verbundenen infusionsbedingten Reaktionen sowie die Immunogenitätsreaktionen, umgangen werden. Die Prognose dieser Patientengruppe kann durch eine frühzeitige Therapie mit Migalastat verbessert werden und unterstützt den Zusatznutzen für Jugendliche. Dieser Zusatznutzen kann jedoch nicht quantifiziert werden.

Gesamtfazit Zusatznutzen

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten für Migalastat bei Patienten mit Morbus Fabry und *amenable* Mutationen im Alter von 12 bis < 16 Jahren ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als nicht quantifizierbar 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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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 ist der Zusatznutzen von Migalastat bereits durch die Zulassung belegt [1].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Migalastat bei der Behandlung der durch die Indikationserweiterung umfassten Population von Morbus Fabry-Patienten mit einer *amenable* Mutation im Alter von 12 bis < 16 Jahren anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden in dem folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Patientenpopulation

Die in Modul 3 hergeleitete Zielpopulation für die Indikationserweiterung der zu bewertenden Intervention umfasst Jugendliche im Alter von 12 bis < 16 Jahren mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -GAL A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation

aufweisen. 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 zweistufige Zulassungsstudie AT1001-020 wurde mit dieser Dosierung über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten (1 Monat Stage 1 und 11 Monate Stage 2) durchgeführt.

Patientenrelevante Endpunkte

Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Migalastat zu quantifizieren, wurden folgende patientenrelevante Endpunkte aus AT1001-020 betrachtet:

Tabelle 4-3: Liste der Endpunkte aus Studie AT1001-020 (Stage 2)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung (Kurzform)
Mortalität	Anzahl Todesfälle	Hierzu war kein gesonderter Endpunkt definiert. Im Rahmen der Sicherheitsauswertungen wurde die Anzahl der Todesfälle erfasst.
Morbidität	eGFR	Veränderung zur Baseline
	ECHO-Untersuchungen LVMI	Veränderung zur Baseline
	FABPRO-GI	Veränderung zur Baseline (Gesamtscore), Responderanalyse (Gesamtscore) monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskalen
	FPHPQ	Veränderung zur Baseline, Responderanalyse
	PGI-C	Mittlere Veränderung, Responderanalyse
Lebensqualität	PedsQL™	Veränderung zur Baseline, Responderanalyse
Sicherheit	Patienten mit UE (auch gemäß SOC und PT)	Anzahl
	Patienten mit leichten, moderaten und schweren UE (auch gemäß SOC und PT)	Anzahl
	Patienten mit schwerwiegenden UE (auch gemäß SOC und PT)	Anzahl
	Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund UE	Anzahl
Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); FPHPQ: Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; LVMI: linksventrikulärer Massenindex; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; PGI-C: Patient		

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung (Kurzform)
Global Impression of Change; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studientypen

Die Grundlage der erweiterten Zulassung war eine einarmige, zweistufige, offene, unkontrollierte, multizentrische Phase-IIIb-Studie. Es wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Migalastat in der zugelassenen Dosierung von 150 mg Migalastat-HCl, entsprechend 123 mg Migalastat jeden 2. Tag, bei Patienten mit Morbus Fabry untersucht. Das primäre Ziel der Studie war die Sicherheitsbewertung einer Migalastat-Behandlung bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine *amenable* Mutation aufweisen. Das Alter der Studienteilnehmer insgesamt lag zwischen 12 und < 18 Jahren (ITT-Population). Weitere Einschlusskriterien waren eine bestätigte Diagnose des Morbus Fabry mit einer Mutation des *GLA*-Gens, die *in vitro* als *amenable* klassifiziert wurde. Die Studie bestand aus zwei Stages mit einer Studiendauer von insgesamt 12 Monaten. In Stage 1 wurden die Patienten einen Monat lang mit Migalastat behandelt, um die PK zu untersuchen und die Sicherheit zu bewerten. Anschließend erhielten die Patienten in Stage 2 für 11 Monate Migalastat, um die Wirksamkeit und Sicherheit sowie PD zu bewerten (Abbildung 4-1).

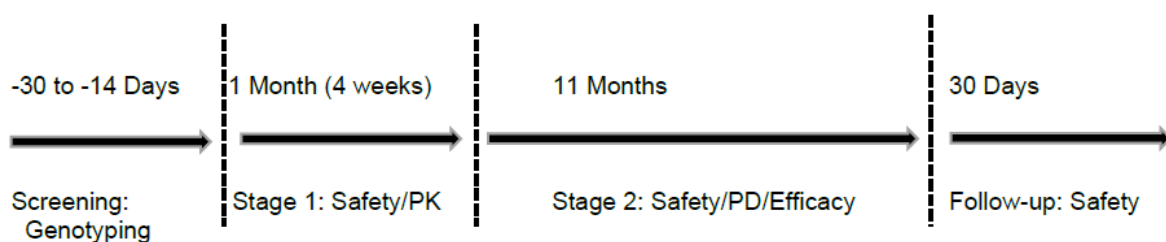


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studienablaufs

Die Patienten befanden sich insgesamt 12 Monate in der Studie. Diese Zeit umfasste mehrere Perioden:

- Screening / Baseline (14 – 30 Tage)
- Stage 1: Sicherheits- / PK-Studie (1 Monat)
- Stage 2: Sicherheits- / PD- / Wirksamkeitsstudie (11 Monate)
- Follow-up: Sicherheit (1 Monat)

Eine Übersicht der ausgewerteten Patientenpopulationen findet sich in Tabelle 4-5 in Abschnitt 4.2.5.2

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Migalastat werden in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Jugendliche Patienten (12 – < 16 Jahre) mit Morbus Fabry, bei denen eine <i>amenable</i> Mutation vorliegt	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population (Indikations-erweiterung) im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Migalastat nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Migalastat muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Es wurde keine Einschränkung vorgenommen, um auch die einarmige Zulassungsstudie einschließen zu können.		
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AMNutzenV [3] und IQWiG Methodenpapier [2]

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		- Gesundheitsbezogener Lebensqualität - Sicherheit		
5	Studiendesign	Für Abschnitt 4.2.3: RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen.	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [1]
		Für Abschnitt 4.3.2.3.1: prospektive klinische Interventionsstudien	Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Die Grundlage der Indikationserweiterung war eine einarmige Studie. Diese sollte identifiziert werden können.
6	Studiendauer	Mindestens 6 Monate Behandlungszeit	Studiendauer: < 6 Monate	Morbus Fabry ist eine chronische Erkrankung, daher sind Studien unter 6 Monaten für die Nutzenbewertung nicht aussagekräftig.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, die / der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [1]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung			

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 4.3.2.2) 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde am 21.06.2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für die Identifikation von randomisiert kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1), als auch für die Identifikation nach weiterer Evidenz zu Migalastat geeignet ist. Aus diesem Grund wurden keine RCT-Filter verwendet. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet. In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet. Die jeweiligen Suchstrategien zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Die Suche für Studien zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 16.06.2021 in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Wie auch für die bibliografische Recherche wurden die Suchanfragen in den Registern so gestellt, dass sie RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch weitere Evidenz, wie nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, identifizieren können. Die Auswahl für die jeweiligen Abschnitte erfolgte dann über die Selektionskriterien. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Zu den relevanten Studien wurden schließlich Abfragen im Clinical Data Portal der EMA und beim AMIS durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Homepage des G-BA wurde am 21.06.2021 zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Migalastat eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Recherche wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion wird anhand der in Tabelle 4-6 gelisteten Kriterien aller identifizierten Studien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen zwischen den Gutachtern wurden gegebenenfalls durch Diskussion 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.

Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studie AT1001-020 zu Migalastat sowie der fehlenden Randomisierung wird die Studie grundsätzlich als hoch verzerrt eingestuft. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte findet sich in Anhang 4-F. Auf Ebene der Endpunkte wird im Ergebnisteil darauf eingegangen, welche Faktoren einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse möglicherweise entgegenstehen.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

Statements⁴ 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 Beschreibung des Designs und der Methodik der nicht randomisierten, offenen, einarmigen Studie AT1001-020 erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements (Anhang 4-E). Informationen zur Ausführung der Items wurden dem Studienbericht inkl. seiner Appendizes entnommen [10].

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 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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Patientencharakteristika werden über die Einschlusskriterien der Studienteilnehmer beschrieben (Tabelle 4-6). Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass die Zielpopulation von Migalastat gemäß Zulassung nur Morbus Fabry-Patienten umfasst, die eine zugrundeliegende Mutation des GLA-Gens tragen, welche als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde.

⁴ 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.

Der Migalastat Amenability Assay, welcher nach den Vorschriften der guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice [GLP]) validiert wurde, dient dazu, Patienten mit einer *amenable* Mutation zu identifizieren, die von einer Migalastat-Behandlung profitieren können. *Amenable* Mutationen sind solche, die in Zellkultur in Anwesenheit von 10 µM Migalastat eine relative Zunahme der α-GAL A-Enzymaktivität auf das ≥ 1.20 -Fache des Baseline-Werts zeigen und eine absolute Zunahme von ≥ 3.0 % der Aktivität des Wildtyp-Enzyms aufweisen [11].

Für Wirksamkeitsanalysen wurde im Studienprotokoll die ITT-Population definiert, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst. Da die Einschlusskriterien der Studie auch Patienten im Alter von 16 bis < 18 zuließen und diese nicht von der Indikationserweiterung erfasst sind, wird eine mITT (modifizierte ITT)-Population analog zu der in Modul 3 hergeleiteten Zielpopulation definiert und für die Nutzenbewertung herangezogen (Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren). Für die Überprüfung der Sicherheit wurde die ITT-Safety-Population sowie die mITT-Safety-Population herangezogen (Tabelle 4-5). Für die Stage 1 der Studie wurde zusätzlich die PK-Population definiert, welche Patienten von 12 bis < 16 Jahren umfasst, die mindestens eine Dosis Migalastat erhalten hatten und eine quantifizierbare Konzentration zumindest einmal aufwiesen. Zusätzlich mussten für die PK-Analyse das Körpergewicht bekannt sowie ein eGFR-Wert vorhanden sein. Diese Population wurde nur für PK-Analysen nach einem Monat zum Ende der Stage 1 im Rahmen einer Interimsanalyse von 9 Patienten (Teilpopulation in Absprache mit den Zulassungsbehörden) herangezogen und ist im Folgenden nur unterstützend beschrieben, jedoch nicht im Ergebnisteil dargestellt.

Tabelle 4-5: Patientenpopulationen der Studie AT1001-020

Studie	Population	Beschreibung	Anzahl	Relevante Ergebnisse unter Abschnitt 4.3 dargestellt
AT1001-020 Stage 1	PK (Interims-analyse)	Patienten von 12 – < 16 Jahre mit folgenden Voraussetzungen: - mindestens eine Dosis Migalastat erhalten - mindestens eine quantifizierbare Konzentration - bekanntes Körpergewicht - eGFR-Wert vorhanden	9	Nein
	Safety (Interims-analyse)	Patienten von 12 – < 16 Jahre mit folgenden Voraussetzungen: - mindestens eine (Teil-) Dosis Migalastat erhalten - Stage 1 abgeschlossen - Verfügbare Konzentrationsdaten über die Zeit vorhanden	9	Nein
AT1001-020 Stage 2	ITT	alle Patienten gemäß Einschlusskriterien (12 – < 18 Jahre)	22	Ja
	ITT-Safety	alle Patienten gemäß Einschlusskriterien (12 – < 18 Jahre), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten	21	Ja
	mITT	Patienten von 12 – < 16 Jahre	15	Ja
	mITT-Safety	Patienten von 12 – < 16 Jahre, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten	14	Ja
Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; PK: Pharmakokinetik				

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie AT1001-020

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:	
Einschlusskriterien	
- Patient hat einen Elternteil oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person, die bereit und in der Lage ist, eine schriftliche Einverständniserklärung und Genehmigung zur Verwendung und Offenlegung persönlicher Gesundheitsinformationen oder forschungsbezogener Gesundheitsinformationen zu erteilen, und der Patient selbst erteilt seine Einwilligung nach Aufklärung - Männliche oder weibliche mit Morbus Fabry diagnostizierte Patienten, die zu Baseline zwischen 12 und < 18 Jahre alt waren und die nach Ansicht des Prüfarztes hinsichtlich ihres Zustandes von einer Behandlung profitieren könnten - Patienten mit einer bestätigten, <i>amenable</i> GLA-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat im Migalastat Amenability-Assays gezeigt werden konnte - ≥ 45 kg Körpergewicht (99 Pfund) bei Screening - Therapienaiv oder Abbruch der ERT-Behandlung mindestens 14 Tage vor dem Screening - mindestens eine Komplikation (z. B. abweichende Laborwerte und / oder Symptome) von Morbus Fabry, zum Beispiel:	

a. Hornhauttrübung (Cornea verticillata) b. neuropathischer Schmerz und/oder Akroparästhesien und/oder akute Krisen, die anhaltend sind oder sich mindestens zweimal in den letzten 3 Monaten oder länger wiederholt oder ein Schmerzmanagement erfordert haben c. Morbus Fabry-bezogene gastrointestinale Anzeichen und Symptome (z. B. Durchfall, Bauchschmerzen), anhaltend oder in den letzten 3 Monaten oder länger mindestens zweimal wiederkehrend d. Hypohidrose (über mindestens 3 Monate) e. LVMi über dem Normalbereich bezogen auf Alter und Geschlecht f. Rhythmus- und/oder Leitungsstörung, zum Beispiel: - Episoden von Tachykardie oder Bradykardie, - Arrhythmie oder - abnormales PR-, QRS- oder QT-Intervall g. reduzierte eGFR (nach der Schwartz-Formel) in Bezug auf Alter und Geschlecht oder Hyperfiltration ($> 135 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) h. Proteinurie oder Albuminurie im Spoturin (vorzugsweise am frühen Morgen) oder wie vom Prüfarzt bestimmt (basierend auf den Messwerten lokaler Labore, die in der Krankenakte dokumentiert wurden) i. Plasma-Lyso-Gb3-Spiegel über dem Normalwert (basierend auf den Messwerten lokaler Labore, die in der Krankenakte dokumentiert wurden) j. Schwerhörigkeit und/oder Tinnitus - Fähigkeit, Kapseln zu schlucken - Bei reproduktivem Potenzial bedarf es einer Einwilligung, medizinisch anerkannte Verhütungsmethoden während der gesamten Studiendauer und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden
Patienten wurden hingegen als ungeeignet für die Studie eingestuft, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:
Ausschlusskriterien - Moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) - Fortgeschrittene Nierenerkrankung, die eine Dialyse oder eine Nierentransplantation erforderlich macht - Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Migalastat (inkl. Hilfsstoffen) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol) in der Vorgeschichte - Patienten, die eine Gentherapie erhalten haben oder während der Studiendauer mit dem Beginn einer Gentherapie rechnen - Patienten, die eine Behandlung mit Glyset (Miglitol) oder Zavesca (Miglustat) innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening oder während der Studie benötigen - Patienten, die eine Behandlung mit Replagal (Agalsidase Alfa) oder Fabrazyme (Agalsidase Beta) innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Screening oder während der Studie benötigen - Patienten, die ein Prüf-/ Studienmedikament, Biologikum oder Medizinprodukt jeglicher Art innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening erhielten - Patienten, die eine weitere Erkrankung aufweisen oder deren Zustand bei Screening oder zu Baseline die Erfüllung der Protokollanforderungen gefährden oder die nach Ansicht des Prüfarztes einem inakzeptablen Risiko ausgesetzt wären, wenn sie an der Studie teilnehmen - Schwangere oder stillende Patientinnen oder Patientinnen, die innerhalb des Studienzeitraums planen schwanger zu werden - Der Patient, ein Elternteil oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person ist nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage, die Studienanforderungen einzuhalten
Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ERT: Enzyersatztherapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; GLA: Galaktosidase A; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; Lyso-Gb3: Globotriaosylsphingosin; PR-Intervall: Abstand im EKG zwischen dem Beginn der P-Welle und dem Beginn des QRS-Komplexes, im angelsächsischen Sprachraum anstelle des Begriff PQ-Zeit; QRS-Intervall: Kurvenbestandteil des EKG, besteht aus einer negativen Q-Zacke, einer positiven hohen R-Zacke, einer kleinen negativen S-Zacke

Patientenrelevante Endpunkte

Die ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte lassen eine Bewertung der medizinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten unter Migalastat zu. Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu quantifizieren, wurden folgende Endpunkte aus der klinischen Phase-IIIb-Studie betrachtet:

Mortalität

- Anzahl Todesfälle im Studienverlauf

Die Mortalität wird in dem vorliegenden Dossier über die Anzahl der in der Studie aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Diese wurden über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen dokumentiert.

Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung definierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [1].

Morbidität

- eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

In Bezug auf die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Morbus Fabry ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein klinisch bedeutsamer Endpunkt. Die bei Morbus Fabry beeinträchtigte Nierenfunktion führt zu einer rascheren Abnahme der GFR als altersbedingt zu erwarten wäre. 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 [12]. Die Abnahme der GFR ist direkt assoziiert mit dem Nachlassen der Nierenfunktion [12]. Bereits bei Jugendlichen kann eine verringerte GFR auftreten [13]. 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 geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wird anhand der Schwartz-Formel berechnet und ergibt sich aus $k \times \text{Körpergröße (cm)}/\text{Serumkreatinin (mg/dl)}$ [13]. Die Schätzung der Nierenfunktion über die eGFR ist für Patienten auch insofern relevant, dass sie mit dem Ausmaß der Lebensqualität korreliert. In einer Studie von Wagner *et al.* konnte gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht [14]. Bereits bei Kindern mit einer leichten oder moderaten Nierenfunktionseinschränkung konnte eine Verminderung der allgemeinen

gesundheitsbezogenen Lebensqualität im körperlichen, schulischen, emotionalen und sozialen Bereich festgestellt werden [15].

Die Anzeichen einer Nierenerkrankung treten bereits ab dem Jugendalter auf [9]. Eine Nierenerkrankung mit abnehmender GFR kann sich jedoch auch schon im Kindesalter zeigen [13]. Ein wichtiges Anzeichen einer Fabry-Nephropathie ist zudem die Proteinurie [16], die sich bei 10 % aller jungen Patienten mit Morbus Fabry unter 18 Jahren nachweisen lässt [17]. Eine stabile eGFR wird als direkt patientenrelevanter Endpunkt für Morbidität angesehen, da das frühe und häufige Auftreten eine Relevanz des Endpunktes aus Sicht der Patienten darstellt und mit einer abnehmenden Nierenfunktion für den Patienten spürbare Komplikationen und Symptome einhergehen.

- ECHO-Untersuchung - Messung des LVMi (Linksventrikulärer Massenindex)

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein typisches Kennzeichen der Morbus Fabry-assoziierten Kardiomyopathie und geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [7]. Aus Daten des Morbus Fabry-Registers geht hervor, dass kardiale Komplikationen der Erkrankung die Haupttodesursache darstellen [18; 19]. Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMi im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an [20; 21]. Eine Reduktion des LVMi hingegen korreliert mit einer Verbesserung der gesundheitlichen Folgen (z. B. Schlaganfall, Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Ereignisse)[22], sowohl bei Morbus Fabry-Patienten als auch bei anderen Erkrankungen. Dies spricht für die klinische Bedeutsamkeit einer LVMi-Reduktion [18; 21].

Aufgrund der beschriebenen Zusammenhänge wird der durch ECHO-Untersuchungen bestimmte LVMi insbesondere bei der Behandlung von Jugendlichen (12 bis < 16 Jahren) als direkt patientenrelevanter Endpunkt für Morbidität angesehen und berichtet, da es bereits in diesem Alter zu kardialen Auffälligkeiten kommen kann.

- FABPRO-GI (Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms) and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version)

Da junge Morbus Fabry-Patienten vor allem unter gastrointestinalen Beschwerden leiden, werden anhand des modifiziertem FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version) [23] gastrointestinale Anzeichen und Symptome sowie Schmerzen erfasst. Der für Kinder und Jugendliche angepasste Fragebogen beinhaltet 4 Fragen bezüglich gastrointestinaler Anzeichen und Symptome sowie 2 schmerzbezogene Fragen, die sich auf die letzten 24 Stunden beziehen. Die Patienten erfassen hierbei die Häufigkeit und die Konsistenz ihrer Stuhlgänge anhand der Bristol Stool Scale, einer Bildtafel und einer Beschreibung der 7 Stuhltypen von Typ 1 (einzelne, harte Klumpen, wie Nüsse - schwer auszuscheiden) bis Typ 7 (wässrig, keine festen Bestandteile - völlig flüssig). Die Patienten erfassen zudem die Schwere ihres stärksten Durchfalls, ihrer Verstopfung, ihrer Bauchschmerzen und ihrer Gesamtschmerzen von 0 (kein/e) bis 10 (stärkste/r). Bei Bauchschmerzen gaben die Patienten zusätzlich auf einem Diagramm die Lokalisation jedes Bauchschmerzes an.

Die beschriebenen Symptome, wie z. B. Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung, treten meist als erstes Anzeichen des Morbus Fabry bei jungen Patienten auf und schränken diese in ihrem Alltag stark ein. Durch ihr häufiges Auftreten in der Zielpopulation kommt ihnen eine besondere Rolle zu und eine Verbesserung gastrointestinaler Symptome stellt einen bedeutsamen, klinisch relevanten Endpunkt dar. Der FABPRO-GI wird als direkt patientenrelevanter Endpunkt für die Dimension Morbidität angesehen und im Folgenden dargestellt.

- FPHPQ (Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire)

Weitere Morbus Fabry-spezifische Symptome werden anhand des FPHPQ erfasst [24]. Der valide Fragebogen beinhaltet Fragen hinsichtlich Morbus Fabry-spezifischer Symptome (z. B. Schwitzen, Schmerz, Schwindel und Müdigkeit, Hitze- und Kälte-Intoleranz, geschwollene Augenlider, gastrointestinale Symptome, Durstgefühl, Schwerhörigkeit, Klingeln oder Summen in den Ohren, Fähigkeit und Freude, Sport zu treiben). Die Häufigkeit dieser Symptome wurde anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet (1 = Immer bis 5 = Nie). Die Schmerzintensität wurde anhand einer 11-Punkte-Skala bewertet. Numerische Antworten wurden für den Beginn der Schmerzen und für versäumte Schultage gegeben. Ja- / nein-Fragen wurden hinsichtlich Schwerhörigkeit und anderer nicht spezifisch erwähnter Probleme gestellt. Es gibt 2 altersspezifische Versionen für Kinder von 8 - 12 Jahren bzw. von 13 - 18 Jahren.

Die Einschränkungen durch Morbus Fabry-spezifische Symptome in verschiedenen körperlichen Bereichen, die teilweise täglich auftreten, stellen einen direkt patientenrelevanten Endpunkt für Morbidität dar und werden berichtet, da bereits eine geringfügige Verbesserung der Symptomatik zu einem allgemein höheren Wohlbefinden und so zu einer Erhöhung der empfundenen Lebensqualität führen kann [25].

- PGI-C (Patient Global Impression of Change)

Die Auswirkung einer Behandlung auf den Gesundheitszustand der Patienten kann anhand des PGI-C bewertet werden. Dieser ist ein Messinstrument, das aus einer Frage besteht und mit dem der Patient die Veränderung der Gesamteinschätzung seines Gesundheitszustandes im Vergleich zu einem bestimmten Referenzzeitpunkt, der normalerweise der Zeitpunkt des Studienbeginns ist, bewerten soll. Die Gesamteinschätzung erfolgt dabei über eine 7-Punkte-Skala, bei der ein Punkt einen sehr viel besseren, vier Punkte einen unveränderten und sieben Punkte einen sehr viel schlechteren Gesundheitszustand implizieren [26].

- 1 Punkt: sehr starke Verbesserung
- 2 Punkte: starke Verbesserung
- 3 Punkte: geringfügige Verbesserung
- 4 Punkte: keine Veränderung
- 5 Punkte: geringfügige Verschlechterung

- 6 Punkte: starke Verschlechterung
- 7 Punkte: sehr starke Verschlechterung

Der PGI-C ist ein Instrument, das bereits vielfach zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln verwendet wurde [27-29]. Der G-BA stuft den PGI-C „grundsätzlich als geeignet“ ein, um den Behandlungseffekt eines Arzneimittels auf den Gesundheitszustand des Patienten zu bewerten [27].

Der Gesundheitszustand der Morbus Fabry-Patienten wird maßgeblich durch die krankheitsbedingte Symptomatik und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen beeinflusst. Da die Morbus Fabry-Patienten die symptombezogene Veränderung ihres Gesundheitszustandes selbst anhand des PGI-C beurteilen können, spiegelt die Erfassung direkt die Relevanz des Endpunktes aus Sicht der Patienten wider. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten gemessen mittels PGI-C ist daher gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten [3].

Lebensqualität

- PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory™)

Der PedsQL™ [30] folgt einem modularen Ansatz, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen, sowohl bei gesunden als auch bei Kindern und Jugendlichen mit akuten und chronischen Erkrankungen. Er besteht aus 23 Items und beinhaltet Fragen zum körperlichen Bereich (8 Items), emotionalen Bereich (5 Items), sozialen Bereich (5 Items) und schulischen Bereich (5 Items) bezogen auf die letzten 7 Tage und nutzt eine 5-Punkte-Skala (0 = Nie, 1 = Selten, 2 = Manchmal, 3 = Oft, 4 = Immer). Die Generic core scale ist krankheitsunspezifisch und kann durch spezifische Module erweitert werden. Der PedsQL™ ist ein verlässliches und valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [31; 32].

Der PedsQL™ wurde in anderen früheren Nutzenbewertungen z. B. zur Muskeldystrophie des Typs Duchenne ebenfalls als patientenrelevant betrachtet [28].

Sicherheit

Im Rahmen der Sicherheitsauswertung der vorliegenden Studie zu Migalastat wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), leichte, moderate und schwere UE sowie 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. Laut Verfahrensordnung ist es erforderlich, dass der aktuelle Erkenntnisstand insbesondere eine Reduzierung von Behandlungsrisiken und Steigerung der Patientensicherheit erwarten lässt und somit der Endpunkt Sicherheit stets als patientenrelevant gilt [1].

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese 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, da nur eine einarmige Studie vorliegt.

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 waren keine Sensitivitätsanalyse präspezifiziert.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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, hat die hier vorgelegte Studie nur eine geringe Teilnehmerzahl. Insgesamt werden für die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen mITT-Daten von 15 Patienten vorgelegt, die durch die erweiterte Zulassung erfasst sind. Jede Unterteilung in Subgruppen ist mit einer Verringerung der Patientenzahl (Tabelle 4-7) und folglich auch mit einer größeren Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse verbunden. Daher wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen für die ITT und die hier relevante Zielpopulation der mITT verzichtet.

Tabelle 4-7: Anforderungen für eine Subgruppenanalyse

	Anzahl ≥ 10 Patienten pro Behandlungsarm / Subgruppe		Kriterium 1: Mindestens 10 Patienten pro Subgruppe		Kriterium 2: Binäre Endpunkte: mindestens 10 Ereignisse pro Subgruppe	
	ITT N = 22	mITT N = 15	ITT	mITT	ITT	mITT
Geschlecht						
Weiblich	✓ (n = 12)	× (n = 9)	✓	×	×	×
Männlich	✓ (n = 10)	× (n = 6)				
ERT-Status						
ERT-naiv	✓ (n = 11)	× (n = 8)	✓	×	×	×
ERT-erfahren	✓ (n = 11)	× (n = 7)				
Alter						

12 bis < 16	✓ (n = 15)	✓ (n = 15)	✗	✗	✗	✗
16 bis < 18	✗ (n = 7)	✗ (n = 0)				
Rasse						
Kaukasier	✓ (n = 20)	✓ (n = 14)	✗	✗	✗	✗
Andere	✗ (n = 2)	✗ (n = 1)				
✓: Kriterium erfüllt; ✗: Kriterium nicht erfüllt						

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparsators bzw. der Brückenkomparsatoren abhängen. Als Brückenkomparsatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Nicht zutreffend.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es liegen keine RCT vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 der Information ist 21.06.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	---

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.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

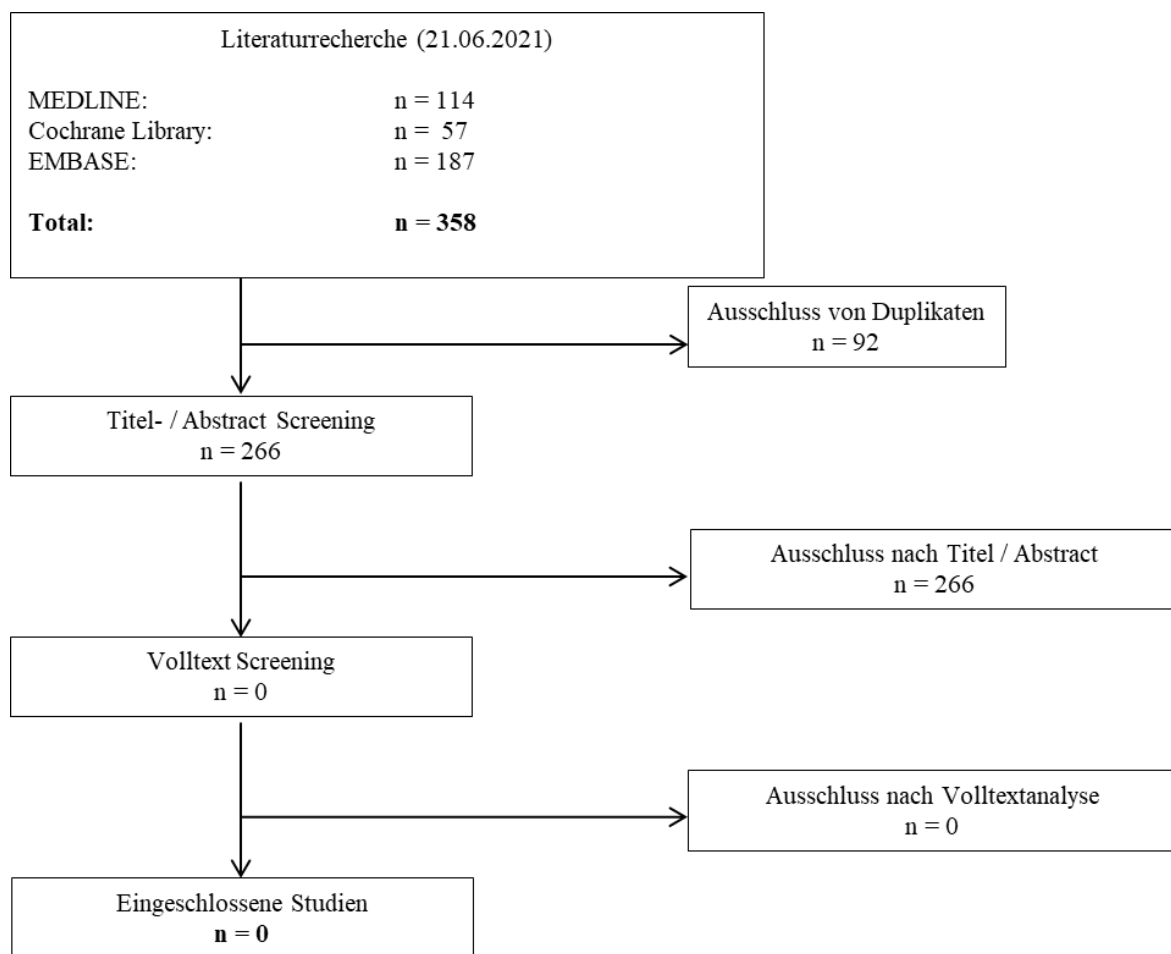


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 358 Treffer. Nach Ausschluss von 92 Duplikaten wurden die verbleibenden 266 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden alle 266 Publikationen ausgeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Es wurden keine RCT identifiziert.				
^a : Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzung: RCT: Randomized Controlled Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Information ist 16.06.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
AT1001-011* AT1001-012*	Nutzenbewertung des G-BA [33] Tragende Gründe zum Beschluss für Migalastat [34]	nein	nein	nein
*Die gelisteten Studien wurden im Nutzenbewertungsverfahren für Migalastat für Patienten ab 16 Jahren eingeschlossen. Für die Population der 12 bis < 16-jährigen Patienten können diese Studien aufgrund der falschen Population nicht herangezogen werden. a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 Information hat den Stand 21.06.2021.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Nicht zutreffend.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt erheben	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>
Nicht zutreffend.						

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 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Nicht zutreffend.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- 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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **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 4-23: 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
Nicht zutreffend.					

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 drei 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-24: 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>		•	•	•
Nicht zutreffend.					

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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 4-26: 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>
Nicht zutreffend						

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 4-27: 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)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

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:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-28: 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>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

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 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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 4-31: 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>
Nicht zutreffend.				

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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 4.3.2.2 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 4.3.2.2 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-32: 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
AT1001-020	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Migalastat

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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.

Die Tabelle 4-32 entspricht dem Stand vom 21.06.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	---

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

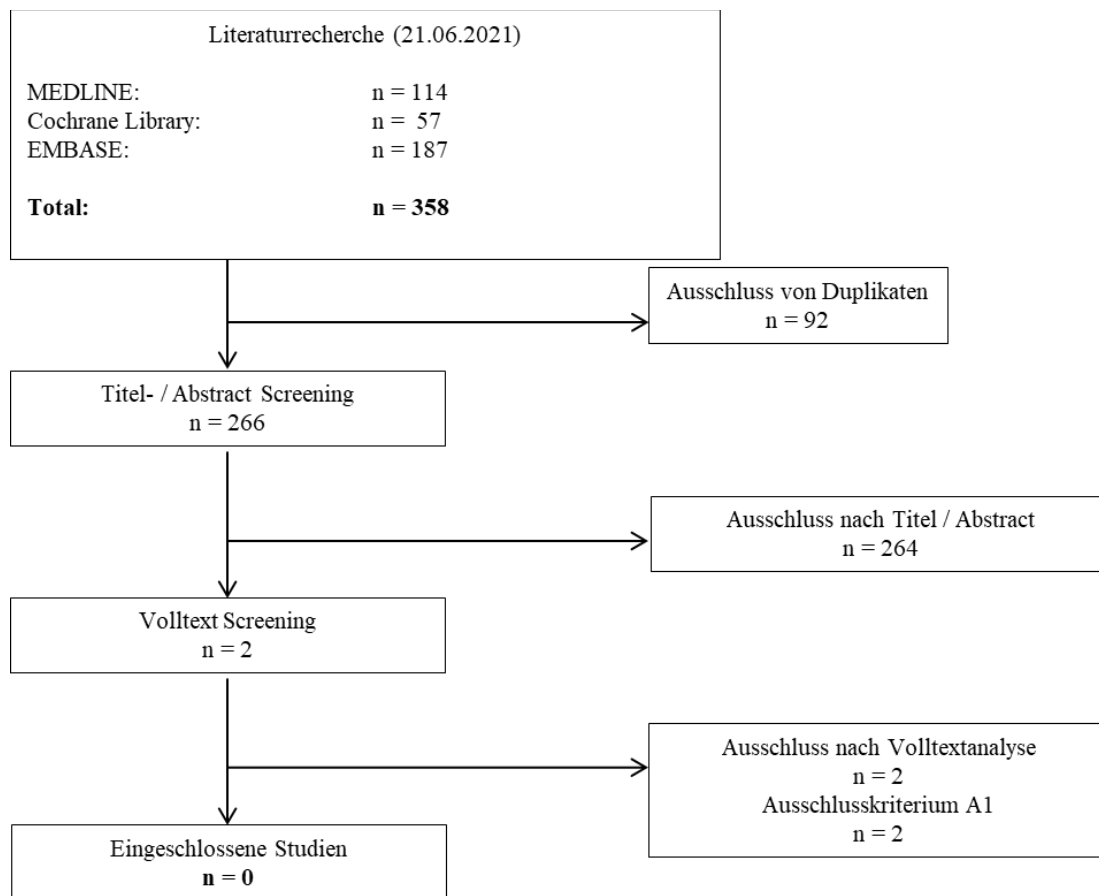


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 358 Treffer. Nach Ausschluss von 92 Duplikaten wurden die verbleibenden 266 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 264 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 2 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich keine als relevant eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikations- orte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AT1001-020	clinicaltrials.gov: NCT03500094 [35] EU-CTR: 2017-000146-21 [36] ICTRP: NCT03500094 [37]	ja	nein	abgeschlossen

Die Information hat den Stand 16.06.2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.				
^a : Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Information hat den Stand 21.06.2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-36: Studienpool – Studien 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
AT1001-020	ja	ja	nein	ja [10]	ja [35-37]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AT1001-020	einarmige, Phase-IIb, zweistufige, offene, unkontrollierte, multizentrische Studie	12 – < 18-jährige Patienten mit Morbus Fabry mit <i>amenable</i> Mutation	Stage 1: 9 Patienten Stage 2: 22 Patienten (ITT); davon 15 Patienten in mITT eingeschlossen	Behandlung: Stage 1: 4 Wochen, Stage 2: 11 Monate 1. Datenschnitt: 31.01.2020 (Stage 1 Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 19.03.2021 (Anforderung EMA)	Vereinigte Staaten und Europa (Großbritannien) 08/2018 – 01/2020 (Interim-CSR) Status Stage 2: abgeschlossen	- Anzahl Todesfälle - eGFR - LVMi und andere Echo-Parameter - FABPRO-GI - FPHPQ - PGI-C - PedsQL™ - Sicherheit
Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EMA: European Medicines Agency; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); FPHPQ: Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomized Controlled Trial						

Tabelle 4-38: 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.
AT1001-020	1 Kapsel mit 150 mg Migalastat-HCl, entsprechend 123 mg Migalastat oral jeden 2. Tag	Patienten waren naiv gegenüber einer ERT-Behandlung oder hatten diese mindestens 14 Tage zuvor ausgesetzt. Ein genetischer Test musste das Vorliegen einer <i>amenable</i> Mutation bestätigt haben.
Abkürzung; ERT: Enzyersatztherapie; HCl: Hydrochlorid		

Tabelle 4-39: Charakterisierung der mITT Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020
Charakteristika	Migalastat (mITT)
N	15
Alter (Jahre), n	15
MW (SD)	13,8 (1,21)
Median	14,0
min, max	12, 15
Geschlecht, n (%)	
Männlich	6 (40,0)
Weiblich	9 (60,0)
Reproduktionspotenzial, n (%)	
Ja	15 (100)
Nein	0
Rasse, n (%)	
weiß	14 (93,3)
schwarz oder afroamerikanisch	0
asiatisch	0
indianisch (Amerika)/indigen (Alaska)	0
gebürtige Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0
Andere	1 (6,7)
Ethnie, n (%)	
hispanisch/Latino	2 (13,3)
nicht hispanisch/nicht Latino	13 (86,7)
japanisch	0
Größe (cm), n	15
MW (SD)	164,27 (6,864)
Median	164,00
min, max	146,5, 175,3

Studie	AT1001-020
Charakteristika	Migalastat (mITT)
N	15
Gewicht, (kg), n MW (SD) Median min, max	15 62,77 (14,894) 57,20 45,0, 100,6
BMI (kg/m²), n MW (SD) Median min, max	15 23,23 (4,971) 22,01 15,6, 33,5
Jahre seit Fabry Diagnose, n MW (SD) Median min, max	15 9,06 (4,413) 10,33 1,6, 15,6
Vorherige ERT-Therapie, n (%) Ja Nein	7 (46,7) 8 (53,3)
Gebrauch von ACE-Hemmern, n (%) Zuvor Aktuell Nicht zutreffend	0 0 15 (100)
Gebrauch von Renin-Inhibitoren, n (%) Zuvor Aktuell Nicht zutreffend	0 0 15 (100)
Gebrauch von Angiotensin-Rezeptorblockern, n (%) Zuvor Aktuell Nicht zutreffend	0 0 15 (100)
Abkürzungen: ACE: Angiotensin converting enzyme; BMI: Body mass index; ERT: Enzymersatztherapie; ITT: Intention to treat; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung Quelle: mITT-Analysen Tabelle 14.1.3.1.1 [38]	

Tabelle 4-40: Charakterisierung der ITT Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020
Charakteristika	Migalastat (ITT)
N	22
Alter (Jahre), n MW (SD) Median min, max 12 bis < 16 16 bis < 18	22 14,6 (1,62) 15,0 12, 17 15 (68,2) 7 (31,8)

Studie	AT1001-020
Charakteristika	Migalastat (ITT)
N	22
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	10 (45,5) 12 (54,5)
Reproduktionspotenzial, n (%) Ja Nein	22 (100) 0
Rasse, n (%) weiß schwarz oder afroamerikanisch asiatisch indianisch (Amerika)/indigen (Alaska) gebürtige Hawaiianer/Pazifikinsulaner Andere	20 (90,9) 0 0 0 0 2 (9,1)
Ethnie, n (%) hispanisch/Latino nicht hispanisch/nicht Latino japanisch	3 (13,6) 19 (86,4) 0
Größe (cm), n MW (SD) Median min, max	22 166,39 (7,884) 167,00 146,5, 186,1
Gewicht, (kg), n MW (SD) Median min, max	22 68,70 (20,800) 64,10 45,0, 116,2
BMI (kg/m²), n MW (SD) Median min, max	22 24,76 (7,076) 22,64 15,6, 45,1
Jahre seit Fabry Diagnose, n MW (SD) Median min, max	22 9,60 (4,250) 10,70 1,6, 16,9
Vorherige ERT-Therapie, n (%) Ja Nein	11 (50,0) 11 (50,0)
Gebrauch von ACE-Hemmern, n (%) Zuvor Aktuell Nicht zutreffend	0 0 22 (100)
Gebrauch von Renin-Inhibitoren, n (%) Zuvor Aktuell Nicht zutreffend	0 0 22 (100)

Studie	AT1001-020
Charakteristika	Migalastat (ITT)
N	22
Gebrauch von Angiotensin-Rezeptorblockern, n (%)	
Zuvor	0
Aktuell	0
Nicht zutreffend	22 (100)
Abkürzungen: ACE: Angiotensin converting enzyme; BMI: Body mass index; ERT: Enzyersatztherapie; ITT: Intention to treat; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung Quelle: ITT-Analysen Tabelle 14.1.3.1.1 [39]	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

AT1001-020 war eine einarmige, zweistufige, offene, unkontrollierte, multizentrische Phase IIb Studie. Die Screening-Phase fand 30 bis 14 Tage vor dem Beginn der Studie (Stage 1) statt. In der 4-wöchigen Stage 1 wurden Safety- und PK-Daten erfasst. In der 11-monatigen Stage 2 wurden PD-, Wirksamkeits- und weitere Safety-Daten erfasst. Die optionale 4-wöchige Follow-up-Phase diente der Erfassung weiterer Safety-Daten. Abbildung 4-5 stellt den schematischen Ablauf der Studie AT1001-020 grafisch dar.

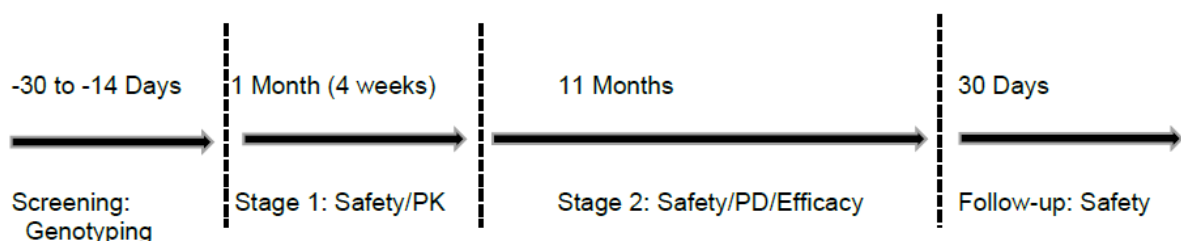


Abbildung 4-5: Schematische Darstellung des Studienablaufs

In der Studie wurden pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit mindestens 45 kg (99 Pfund) Körpergewicht eingeschlossen, die an Morbus Fabry mit einer *amenable* GLA-Mutation leiden. Die Patienten aus 5 Studienzentren in den Vereinigten Staaten und Großbritannien waren entweder ERT-naiv oder hatten eine ERT-Behandlung mindestens 14 Tage vor dem Screening beendet. Eingeschlossen wurden beispielweise mit Morbus Fabry diagnostizierte Patienten beider Geschlechter, die zu Baseline zwischen 12 und < 18 Jahre alt waren und die nach Ansicht des Prüfarztes hinsichtlich ihres Zustandes von einer Behandlung profitieren könnten. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten, die eine moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) aufwiesen oder unter einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung litten, die eine Dialyse oder eine Nierentransplantation erforderlich machte.

Da die Einschlusskriterien grundsätzlich auch Patienten im Alter von 16 bis < 18 zuließen, diese jedoch nicht von der Indikationserweiterung umfasst waren, da für diese bereits mit dem ersten Verfahren zu Migalastat eine Nutzenbewertung des G-BA existiert, wurde für die hier vorliegende Nutzenbewertung eine mITT (modifizierte ITT)-Population mit Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren hergeleitet und als Zielpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es wurde keine Randomisierung der Behandlung vorgenommen.

Etwa 20 Patienten waren für die Aufnahme in diese Studie weltweit geplant. In die ITT-Population wurden 22 Patienten eingeschlossen. Insgesamt wurden hiervon 15 Patienten in die mITT eingeschlossen und deren Daten zusätzlich analysiert.

Das primäre Ziel der Studie war die Sicherheitsbewertung einer Migalastat-Behandlung bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine *amenable* Mutation aufweisen. Die Sekundärziele waren die Charakterisierung der PD von Migalastat bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine *amenable* Mutation aufweisen, die Wirksamkeitsbewertung von Migalastat bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine *amenable* Mutation aufweisen sowie die Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Migalastat und dem Ansprechen.

Migalastat wird als 150 mg-Kapsel jeden zweiten Tag mit Wasser eingenommen. Das Dosierungsschema von Migalastat-HCl, das zur Bewertung bei 12 bis < 18-Jährigen mit Morbus Fabry mit einer *amenable* Mutation vorgeschlagen wird, ist das Gleiche wie für Erwachsene. Die vorgeschlagene Dosis ist eine Hartkapsel á 123 mg (entspricht 150 mg Migalastat-HCl) jeden zweiten Tag (zum gleichen Zeitpunkt) für Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg (99 Pfund). Datum und Zeitpunkt jeder Einnahme wurden in das Dosis-Tagebuch eingetragen, das in der Dosiermappe ihres Studienmedikaments bereitgestellt wurde.

Der Studienbeginn fand am 27. August 2018 statt. Der erste Datenschnitt (Interims-CSR) war am 31. Januar 2020. Der zweite Datenschnitt fand planmäßig am 19. März 2021 statt. Im Dossier werden primär die Daten des finalen CSR (vom 20. Juli 2021) dargestellt.

Das Geschlechterverhältnis der 12 bis < 16-Jährigen (mITT-Population) in der Studie verhielt sich wie folgt: es wurden die Daten von 6 männlichen (40 %) und 9 weiblichen (60 %) Patienten analysiert. Das Alter der Patienten lag im Median bei 14,0 Jahre (Spanne: 12 – 15 Jahre). Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer (93,3 %) Abstammung (86,7 % Nicht-Hispanisch/Latino). Der BMI betrug im Median 22,01 (Spanne: 15,6 – 33,5). Die Anzahl der Jahre seit der Diagnose von Morbus Fabry lag im Median bei 10,33 Jahren (Spanne: 1,6 – 15,6 Jahre). Es wurden 7 (46,7 %) mit ERT-vorbehandelte Patienten in die Analysen eingeschlossen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Alter, Ethnie, Krankheitsdauer, Komorbidität, Vortherapien sowie begleitende Arzneimittel dargestellt. Hierfür wurden die Patientencharakteristika der mITT-Population mit publizierten Charakteristika von Patienten in Deutschland verglichen. Es gibt eine sehr gute Vergleichbarkeit mit den zu erwartenden Charakteristika der Patienten im deutschen Versorgungsalltag. Die Patienten in der Studie stammen aus Nordamerika und Europa und sind zu 93,3 % kaukasischer Abstammung. Somit kann von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AT1001-020	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch für alle berücksichtigten

patientenrelevanten Endpunkte als hoch bewertet. Spezifische Aspekte, die eine Verzerrung beeinflussen können, werden zum jeweiligen Endpunkt separat diskutiert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie AT1001-020
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	•
Morbidität	
eGFR	•
LVMi	•
FABPRO-GI	•
FPHPQ	•
PGI-C	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL™	•
Sicherheit	
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	•
Anzahl Patienten mit leichten, moderaten und schweren unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	•
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	•
Anzahl Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse	•
Hinweis: •: Endpunkt wurde in der Studie erhoben Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); FPHPQ: Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)	

4.3.2.3.1 Mortalität – 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 4-43: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse wie folgt erfasst: Jegliche Todesfälle, die während der Teilnahme an der Studie aufgetreten sind. Die Auswertung der Gesamtmortalität erfolgt auf Basis der ITT-Safety-Population und der mITT-Safety-Population.
Abkürzungen: mITT: modified Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt Mortalität als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie Mortalität zu keiner relevanten Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

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 4-44: Ergebnisse für Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT-Safety)	Migalastat (ITT-Safety)
N	14	21
Anzahl der Todesfälle	0	0
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT Analysen [38] jeweils Tabellen 14.3.1.1		

Es traten keine Todesfälle in der Studie AT1001-020 auf.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.2 eGFR – 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 4-45: Operationalisierung von Endpunkt eGFR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Die eGFR (estimated glomerular filtration rate) wurde mittels Schwartz-Formel berechnet. Effizienzanalysen enthalten zusammengefasste beobachtete Werte und die Veränderung der eGFR gegenüber Baseline. Die geplanten Messungen fanden beim Screening, zu Baseline, nach 3, 6, 12 Monaten bzw. ET statt und wurden gegenüber dem Baseline-Wert analysiert. Außerdem wurde die Veränderung gegenüber Baseline normalisiert auf ein Jahr berechnet. Baseline ist definiert als letzter vorhandener Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Die jährliche Veränderung des eGFR-Werts im Vergleich zu Baseline ist definiert als Veränderung ab Baseline bis zum letzten Studienbesuch geteilt durch die Dauer ab Baseline bis zum letzten Studienbesuch (Letztes Bewertungsdatum – Tag der ersten Dosis + 1) multipliziert mit 365,25. Für den Endpunkt eGFR werden die ITT-Population sowie die mITT-Population deskriptiv dargestellt.
Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Obwohl es sich aufgrund des Studiendesigns um eine potenziell hoch verzerrte Studie handelt, sind die Ergebnisse der Messungen für Verzerrung nicht anfällig, da die Werte nicht durch ein offenes Design und fehlende Randomisierung beeinflusst 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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für eGFR – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Baseline eGFR (ml/min/1,73 m²), n	14	21
MW (SD)	121,0 (20,69)	117,0 (19,93)
Median	117,0	114,0
min, max	77, 164	77, 164
Monat 3 eGFR (ml/min/1,73 m²), n	12	18
MW (SD)	121,0 (23,32)	116,6 (21,05)
Median	116,5	114,5
min, max	97, 166	86, 166
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, n	12	18
MW (SD)	-4,6 (17,82)	-4,3 (17,58)
Median	-4,5	-4,5
min, max	-27, 34	-27, 34
Monat 6 eGFR (ml/min/1,73 m²), n	9	16
MW (SD)	119,9 (23,40)	115,3 (21,06)
Median	115,0	109,0
min, max	95, 164	95, 164
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n	9	16
MW (SD)	-4,6 (8,35)	-2,5 (15,20)
Median	1,0	0,5
min, max	-16, 2	-22, 43
Monat 12/ET eGFR (ml/min/1,73 m²), n	12	19
MW (SD)	115,7 (11,34)	115,1 (16,42)
Median	115,0	115,0
min, max	97, 134	86, 148
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n	12	19
MW (SD)	-5,4 (12,69)	-1,6 (15,40)
Median	-3,5	0,0
min, max	-21, 24	-21, 45
Letzte Beobachtung eGFR (ml/min/1,73 m²), n	13	20
MW (SD)	119,4 (17,25)	117,5 (19,37)
Median	115,0	115,0
min, max	97, 164	86, 164
Veränderung gegenüber Baseline bei letzter Beobachtung, n	13	20
MW (SD)	-5,0 (12,24)	-1,6 (14,99)
Median	-2,0	0,0
min, max	-21, 24	-21, 45
Jährliche Veränderung gegenüber Baseline, n	13	20
MW (SD)	-5,0 (12,29)	-1,5 (15,11)
Median	-2,0	0,0
min, max	-21, 24	-21, 46
Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung		

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT Analysen [38] jeweils Tabellen 14.2.1.1.1		

Die Veränderung der eGFR-Werte von Baseline ($MW = 121,0$; $SD = 20,69$) zu Monat 12 ($MW = 115,7$; $SD = 11,34$) beträgt $-5,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der mITT Population.

Als normal gelten Werte $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [5]. Im Laufe des Tages können eGFR-Werte um bis zu ein Drittel schwanken. eGFR-Werte gesunder Kinder (6 – 12 Jahre) liegen zwischen 101,6 und 115,4 ml/min/1,73 m^2 [6]. Die Werte der mITT liegen deutlich im normalen Bereich, wovon in dieser Altersgruppe ausgegangen werden konnte.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.3 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 4-47: Operationalisierung von Endpunkt LVMi – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Das Echokardiogramm (LVMi [linksventrikulärer Massenindex] und zusätzliche Parameter) wurden zentral ausgelesen. Eine Übersichtstabelle mit beobachteten Werten und Veränderungen der numerischen echokardiographischen Ergebnisse im Vergleich zu Baseline wurde bei jedem Studienbesuch erstellt (Screening, Baseline und nach 6 und 12 Monaten bzw. ET). Eine Patientenaufstellung wurde für jeden ECHO-Parameter, inklusive LVMi-Messungen und anderer kardiologischer Parameter wie beispielsweise Ejektionsfraktion, Verkürzungsfraktion, enddiastolischer und endsystolischer Innendurchmesser des linken Ventrikels, Verkürzungsfraktion der Mittelwand und Wanddicke erstellt. Für den Endpunkt LVMi werden die Werte für MMode für die ITT-Population sowie die mITT-Population deskriptiv dargestellt.
Abkürzungen: ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; mITT: modified Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Obwohl es sich aufgrund des Studiendesigns um eine potenziell hoch verzerrte Studie handelt, sind die Ergebnisse der Messungen für Verzerrung nicht anfällig, da die Werte zentral ausgelesen wurden und nicht durch ein offenes Design und fehlende Randomisierung beeinflusst 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.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für LVMi – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Baseline LVMi MMode (g/m²), n	13	20
MW (SD)	74,3545 (13,54874)	73,9901 (13,54254)
Median	69,6300	72,8055
min, max	51,863, 99,801	51,863, 99,801
Monat 6 LVMi (g/m²), n	9	16
MW (SD)	72,4043 (14,37416)	72,6178 (16,76504)
Median	74,9020	73,5495
min, max	51,086, 92,362	51,086, 112,149
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n	8	15
MW (SD)	-6,9765 (8,27387)	-3,9172 (9,59861)
Median	-10,8730	-8,0880
min, max	-13,512, 7,081	-15,104, 16,798
Monat 12/ET LVMi (g/m²), n	12	19
MW (SD)	67,5231 (5,26832)	70,4739 (10,99154)
Median	68,3690	68,3220
min, max	53,353, 73,598	53,353, 104,978
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n	11	18
MW (SD)	-7,8254 (13,74719)	-3,9191 (13,52570)
Median	-6,5490	-4,2840
min, max	-29,915, 15,235	-29,915, 15,339
Letzte Beobachtung LVMi (g/m²), n	13	20
MW (SD)	66,2587 (6,79891)	69,5045 (11,54339)
Median	68,3220	68,1800
min, max	51,086, 73,598	51,086, 104,978
Veränderung gegenüber Baseline bei letzter Beobachtung, n	12	19
MW (SD)	-8,2598 (13,19352)	-4,3991 (13,31005)
Median	-9,1520	-5,9600
min, max	-29,915, 15,235	-29,915, 15,339
Abkürzungen: ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT Analysen [38] jeweils Tabellen 14.2.1.4.1		

Die Veränderung des LVMi von Baseline (MW = 74,3545; SD = 13,54874) zu Monat 12 (MW = 67,5231; SD = 5,26832) beträgt -7,8254 g/m² in der mITT Population. Die LVMi-

Werte der mITT-Population zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie decken sich mit denen gesunder Kinder und Jugendlicher der gleichen Altersgruppe [8].

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.4 FABPRO-GI – 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 4-49: Operationalisierung von Endpunkt FABPRO-GI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Die Patienten wurden gebeten, täglich zur ungefähr gleichen Zeit während des gesamten Studienzeitraums ein elektronisches Tagebuch zu führen (vorzugsweise am Abend vor dem Zubettgehen). Tagebucheinträge beinhalten auch das Ausfüllen des FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version). Der für die Kinder und Jugendlichen in dieser Studie eingesetzte modifizierte FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version) beinhaltet 4 Fragen bezüglich gastrointestinaler Anzeichen und Symptome sowie 2 schmerzbezogene Fragen, die sich auf die letzten 24 Stunden beziehen. Die Patienten erfassen hierbei die Häufigkeit und die Konsistenz ihrer Stuhlgänge anhand der Bristol Stool Scale, einer Bildtafel und einer Beschreibung der 7 Stuhltypen von Typ 1 (einzelne, harte Klumpen, wie Nüsse - schwer auszuscheiden) bis Typ 7 (wässrig, keine festen Bestandteile - völlig flüssig). Die Patienten erfassen zudem die Schwere ihres stärksten Durchfalls, ihrer Verstopfung, ihrer Bauchschmerzen und ihrer Gesamtschmerzen von 0 (kein/e) bis 10 (stärkste/r). Bei Bauchschmerzen gaben die Patienten zusätzlich auf einem Diagramm die Lokalisation jedes Bauchschmerzes an. Es war in der Studienauswertung geplant, deskriptive Übersichtstabellen für beobachtete, monatsbezogene Durchschnittswerte des e-Tagebuchs des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version) darzustellen. Die e-Tagebucheinträge beinhalten Folgendes: 1) Der monatsbezogene Durchschnitt der stärksten Bauchschmerzen in den letzten 24 Stunden basierend auf dem FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version) auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = kein Schmerz, 10 = schlimmstmöglicher Schmerz) 2) Der monatsbezogene Durchschnitt des Gesamtschmerzes der letzten 24 Stunden des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version) auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = kein Schmerz, 10 = schlimmstmöglicher Schmerz) 3) Der monatsbezogene Durchschnitt der täglichen Ratings der Schwere wurde separat für jedes der folgenden Items bewertet: Verstopfung und Durchfall. Die Auswertung der Einzelfragen und die zugehörigen graphischen Darstellungen der Veränderung über die Zeit für die mITT-Population sind in folgendem Abschnitt enthalten. Zusätzlich wurde ein Gesamtscore des FABPRO-GI nachträglich ausgewertet, um die Veränderung seit Studienbeginn zu berechnen. Hierfür diente Tag 1 als Baseline und es wird eine Analyse zur Änderung der kontinuierlichen Werte des Gesamtscores vorgelegt sowie eine Responderanalyse. Die Abbildungen für die ITT-Population finden sich in Anhang 4-G. Für den Endpunkt FABPRO-GI werden die ITT-Population sowie die mITT-Population dargestellt.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: e-Tagebuch: elektronisches Tagebuch; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt FABPRO-GI als möglicherweise hoch verzerrt.

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.

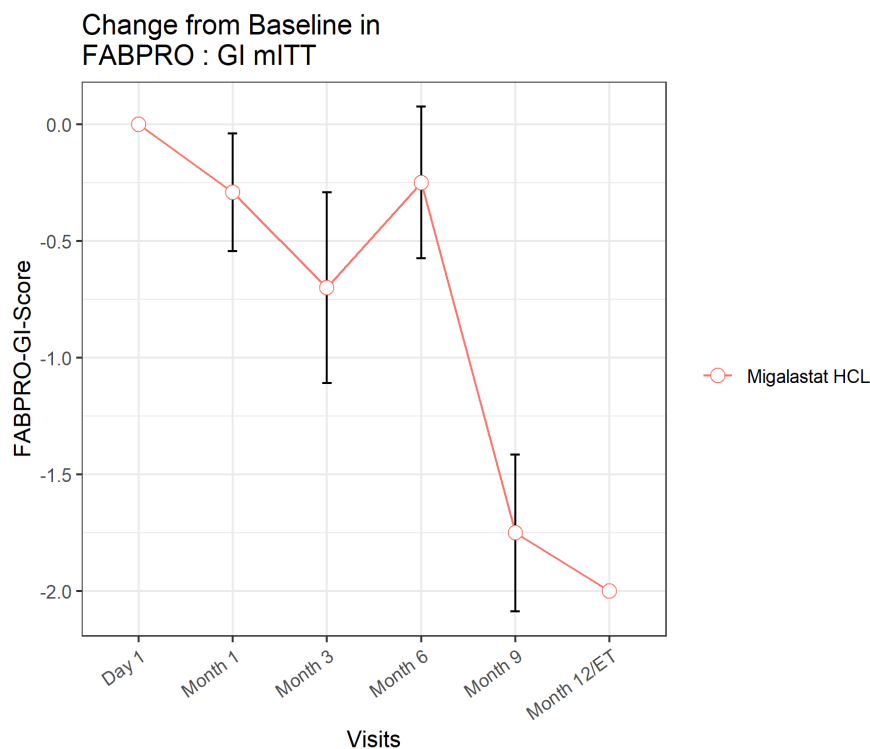
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtscore des FABPRO-GI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	10	16
Baseline n/N (%) MW (SD)	10/10 (100) 1,00 (0,000)	16/16 (100) 1,00 (0,000)
Änderung zu Monat 1 n/N (%) MW (SD)	6/10 (60) -0,29 (0,797)	11/16 (69) -0,89 (1,633)
Änderung zu Monat 3 n/N (%) MW (SD)	5/10 (50) -0,70 (1,292)	11/16 (69) -0,59 (1,489)
Änderung zu Monat 6 n/N (%) MW (SD)	8/10 (80) -0,25 (1,026)	10/16 (62) -0,57 (1,149)
Änderung zu Monat 9 n/N (%) MW (SD)	4/10 (40) -1,75 (1,061)	5/16 (31) -1,40 (1,207)
Änderung zu Monat 12/ET n/N (%) MW (SD)	1/10 (10) -2,00 (n.a.)	1/16 (6) -2,00 (n.a.)
Abkürzungen: ET: Early Termination; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour		

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	10	16
Version); ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Patienten die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren mit Baselinewert; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen mit Baselinewert; n.a.: nicht auswertbar; SD: Standardabweichung Quelle: Dossierspezifische Analysen [40]		

Die Rücklaufquote des FABPRO-GI der mITT nahm im Verlauf der Studie ab und lag zum Teil deutlich < 70 %.

Die mittlere Veränderung von Baseline zu Monat 12 betrug in der mITT-Population -2,00 Punkte.



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-6: Durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline des FABPRO-GI-Gesamtscores für die mITT-Population

Im Verlauf der 12-monatigen Studie ist eine Abnahme der FABPRO-GI-Werte und damit eine Verbesserung der Symptome ersichtlich.

Tabelle 4-51: Ergebnisse Responderanalyse für FABPRO-GI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	14	21
Verringerung im FABPRO-GI-Score, MID=15 %		
n (%)	14 (100)	21 (100)
Ja (%)	3 (21)	5 (24)
Nein (%)	11 (79)	16 (76)
95% KI	[4,7 %; 50,8 %]	[8,2 %; 47,2 %]
Das 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson. Abkürzungen: FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); ITT: Intention to treat; MID: Minimal important difference; mITT: modified Intention to treat; N: Patienten der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse Quelle: Dossierspezifische Analysen [40]		

Eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite als Responderschwelle konnte für 21 % der Patienten in der mITT-Population gezeigt werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Subskalen des Fragebogens berichtet. Dargestellt sind jeweils die Durchschnittswerte der monatsbezogenen Ratings der Patienten. Diese finden sich für die mITT-Population graphisch dargestellt auch unter der Tabelle.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subskalen des FABPRO-GI – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Verstopfung: monatsbezogener Durchschnitt der täglichen Ratings der Schwere		
Monat 1, n	7	12
MW (SD)	0,753 (1,0413)	0,445 (0,8582)
Median	0,210	0,035
min, max	0,00, 2,59	0,00, 2,59
Monat 3, n	9	14
MW (SD)	1,106 (2,3799)	0,751 (1,9332)
Median	0,170	0,085
min, max	0,00, 7,18	0,00, 7,18
Monat 6, n	7	10
MW (SD)	0,276 (0,4695)	0,289 (0,4644)
Median	0,160	0,080
min, max	0,00, 1,31	0,00, 1,31
Monat 9, n	6	10
MW (SD)	1,027 (2,5148)	0,743 (1,9182)

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Median	0,000	0,000
min, max	0,00, 6,16	0,00, 6,16
Monat 12/ET, n	4	5
MW (SD)	1,130 (2,1223)	0,904 (1,9062)
Median	0,105	0,000
min, max	0,00, 4,31	0,00, 4,31
Letzte Beobachtung, n	11	18
MW (SD)	0,502 (1,2721)	0,377 (1,0024)
Median	0,160	0,080
min, max	0,00, 4,31	0,00, 4,31
Durchfall: monatsbezogener Durchschnitt der täglichen Ratings der Schwere		
Monat 1, n	7	12
MW (SD)	1,030 (1,5415)	0,653 (1,2331)
Median	0,250	0,210
min, max	0,00, 3,90	0,00, 3,90
Monat 3, n	9	14
MW (SD)	0,529 (1,0135)	0,389 (0,8232)
Median	0,000	0,000
min, max	0,00, 2,32	0,00, 2,32
Monat 6, n	7	10
MW (SD)	1,044 (2,0427)	0,797 (1,7211)
Median	0,000	0,040
min, max	0,00, 5,58	0,00, 5,58
Monat 9, n	6	10
MW (SD)	0,123 (0,2327)	0,244 (0,2884)
Median	0,000	0,140
min, max	0,00, 0,58	0,00, 0,79
Monat 12/ET, n	4	5
MW (SD)	1,148 (1,8522)	0,972 (1,6513)
Median	0,355	0,270
min, max	0,00, 3,88	0,00, 3,88
Letzte Beobachtung, n	11	18
MW (SD)	0,429 (1,1640)	0,363 (0,9140)
Median	0,000	0,000
min, max	0,00, 3,88	0,00, 3,88
Gesamtschmerz: monatsbezogener Durchschnitt der täglichen Ratings der Schwere		
Monat 1, n	7	12
MW (SD)	2,007 (1,8096)	2,000 (1,7871)
Median	1,710	1,520
min, max	0,15, 4,14	0,00, 5,17
Monat 3, n	9	14
MW (SD)	1,447 (2,0463)	1,535 (1,9282)
Median	0,330	0,625
min, max	0,00, 5,73	0,00, 5,73
Monat 6, n	7	10
MW (SD)	1,611 (2,7255)	1,451 (2,4066)

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Median	0,790	0,480
min, max	0,00, 7,65	0,00, 7,65
Monat 9, n	6	10
MW (SD)	1,150 (1,9730)	0,965 (1,5187)
Median	0,245	0,425
min, max	0,00, 5,04	0,00, 5,04
Monat 12/ET, n	4	5
MW (SD)	0,745 (0,7269)	0,596 (0,7123)
Median	0,625	0,500
min, max	0,00, 1,73	0,00, 1,73
Letzte Beobachtung, n	11	18
MW (SD)	1,041 (1,4912)	1,165 (1,5035)
Median	0,500	0,635
min, max	0,00, 5,04	0,00, 5,04
Bauchschmerz: monatsbezogener Durchschnitt der täglichen Ratings der Schwere		
Monat 1, n	7	12
MW (SD)	1,533 (1,7785)	1,414 (1,6519)
Median	0,580	0,715
min, max	0,00, 4,14	0,00, 4,14
Monat 3, n	9	14
MW (SD)	1,099 (1,6062)	0,926 (1,3449)
Median	0,240	0,255
min, max	0,00, 4,39	0,00, 4,39
Monat 6, n	7	10
MW (SD)	1,501 (2,1900)	1,121 (1,8956)
Median	0,380	0,295
min, max	0,00, 5,62	0,00, 5,62
Monat 9, n	6	10
MW (SD)	0,925 (1,8239)	0,819 (1,4225)
Median	0,265	0,275
min, max	0,00, 4,64	0,00, 4,64
Monat 12/ET, n	4	5
MW (SD)	0,363 (0,4202)	0,320 (0,3761)
Median	0,340	0,150
min, max	0,00, 0,77	0,00, 0,77
Letzte Beobachtung, n	11	18
MW (SD)	0,937 (1,5931)	0,941 (1,5165)
Median	0,080	0,200
min, max	0,00, 4,64	0,00, 4,64
Abkürzungen: ET: Early Termination; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); ITT: Intention to treat; max: Maximum; min: Minimum; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT Analysen [38] jeweils Tabellen 14.2.2.1.1		

In Monat 12 lag die Schwere der Verstopfung bei einem Mittelwert von 1,130 Punkten ($SD = 2,1223$). Für Durchfall betrug dieser Wert 1,148 Punkte ($SD = 1,8522$). Der Mittelwert der Subskala für Gesamtschmerz lag bei 0,745 Punkten ($SD = 0,7269$) und für Bauchschmerz betrug er 0,363 Punkte ($SD = 0,4202$). Hierbei war die Skala von 0 (kein/e) bis 10 (stärkste/r) angeordnet.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-7 – Abbildung 4-10) stellen die monatsbezogenen Durchschnittswerte der Subskalen des FABPRO-GI (Verstopfung, Durchfall, Gesamtschmerz, Bauchschmerz) für Jungen, Mädchen und insgesamt grafisch dar. In der mITT-Population konnte über den Verlauf der 12 Monate eine Verbesserung der Verstopfung zu Monat 6 beobachtet werden, die nach 9 und 12 Monaten nicht mehr ausgeprägt war. Bezüglich des Durchfalls waren monatsbezogene Schwankungen zu sehen, die für die Jungen eine Verbesserung anzeigten, jedoch für die Gesamtgruppe keine eindeutige Tendenz erkennen ließen. Eine stetige Verbesserung bezüglich Gesamtschmerz und Bauchschmerz war über die Zeit in der mITT-Population erkennbar.

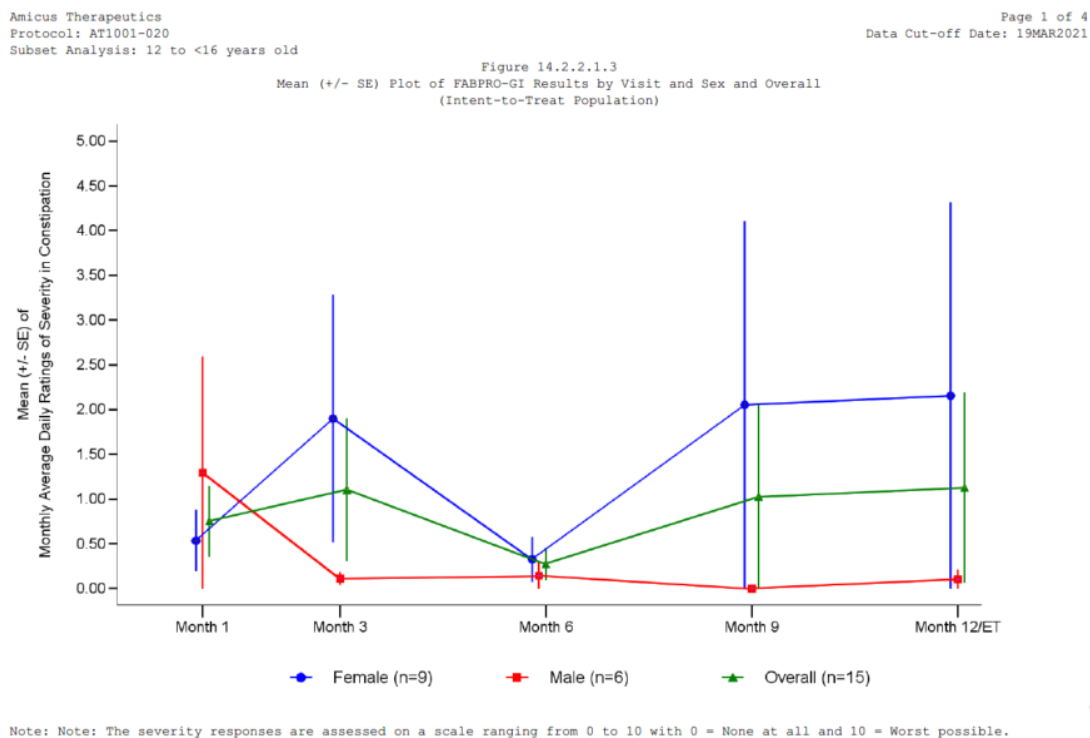
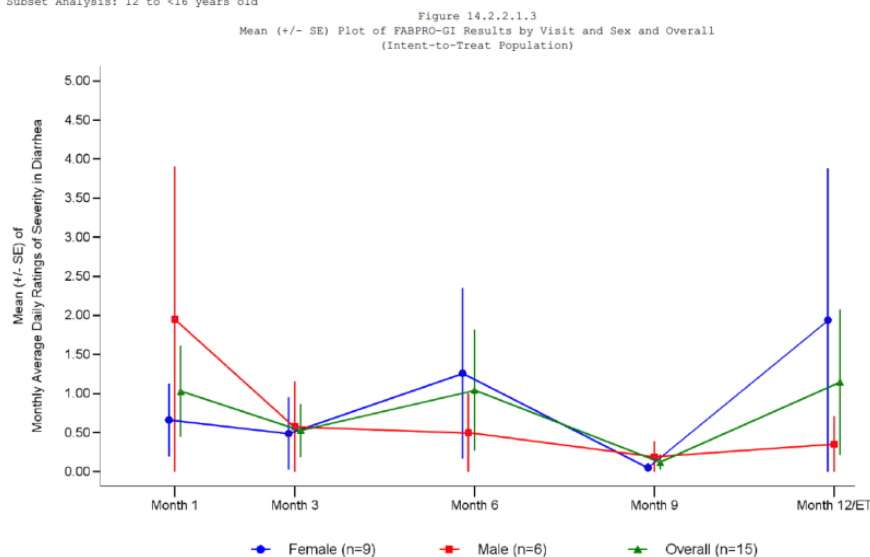


Abbildung 4-7: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Verstopfung des FABPRO-GI für die mITT-Population

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 2 of 4
Data Cut-off Date: 19MAR2021

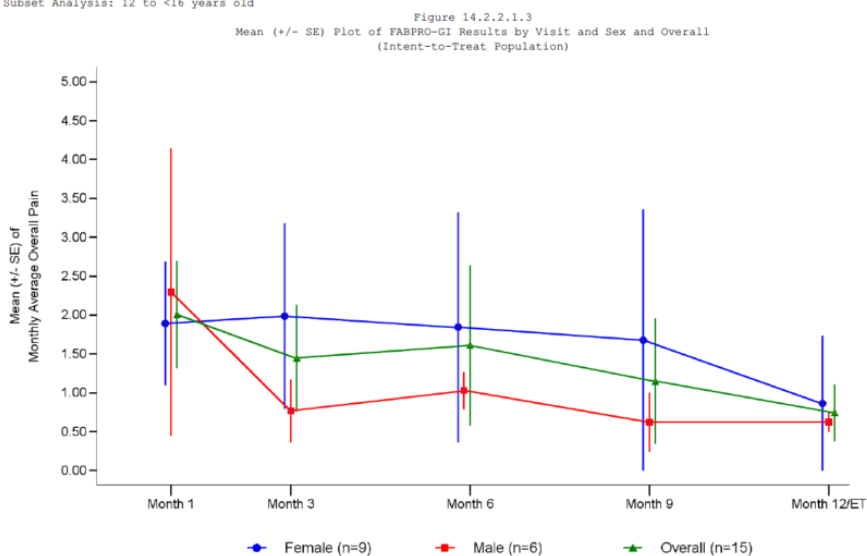


Note: Note: The severity responses are assessed on a scale ranging from 0 to 10 with 0 = None at all and 10 = Worst possible.

Abbildung 4-8: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Durchfall des FABPRO-GI für die mITT-Population

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 3 of 4
Data Cut-off Date: 19MAR2021



Note: Note: The severity responses are assessed on a scale ranging from 0 to 10 with 0 = None at all and 10 = Worst possible.

Abbildung 4-9: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Gesamtschmerz des FABPRO-GI für die mITT-Population

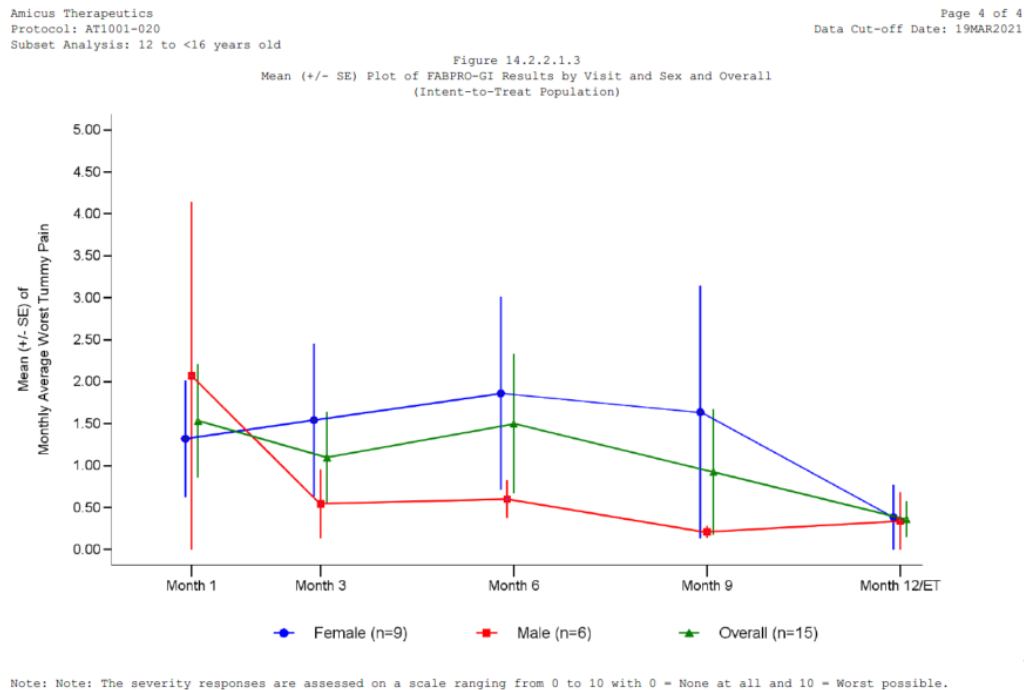


Abbildung 4-10: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Bauchschmerz des FABPRO-GI für die mITT-Population

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.3.5 FPHPQ – 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 4-53: Operationalisierung von Endpunkt FPHPQ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Der valide FPHPQ (Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire, 24-hour Version) beinhaltet Fragen hinsichtlich Morbus Fabry-spezifischer Symptome (z. B. Schwitzen, Schmerz, Schwindel und Müdigkeit, Hitze- und Kälte-Intoleranz, geschwollene Augenlider, gastrointestinale Symptome, Durstgefühl, Schwerhörigkeit, Klingeln oder Summen in den Ohren, Fähigkeit und Freude, Sport zu treiben). Die Häufigkeit dieser Symptome wurde anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet (1 = Immer bis 5 = Nie). Die Schmerzintensität wurde anhand einer 11-Punkte-Skala bewertet. Numerische Antworten wurden für den Beginn der Schmerzen und für versäumte Schultage gegeben. Ja- / nein-Fragen wurden hinsichtlich Schwerhörigkeit und anderer nicht spezifisch erwähnter Probleme gestellt. Es gibt 2 altersspezifische Versionen für Kinder von 8 – 12 Jahren bzw. von 13 – 18 Jahren. Die Veränderungen gegenüber Baseline wurden bei jedem Studienbesuch erhoben (Baseline und nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten bzw. ET). Es war in der Studienauswertung geplant, deskriptive Zusammenfassungen für beobachtete FPHPQ-Werte und Veränderungen gegenüber Baseline bei den Studienbesuchen zu erstellen, falls möglich. Ungeplante Studienbesuche wurden nicht eingeschlossen. Diese Auswertungen

Studie	Operationalisierung
	beinhalten die Mittelwertveränderungen aller Einzelfragen und werden hier nicht dargestellt. Nachträglich wurden die Einzelfragen den folgenden 3 Kategorien entsprechend der Publikation [24] zugeordnet: - Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung - Schmerzen in Verbindung mit Kälte - Bauchschmerzen & Fatigue Analysiert und im Dossier dargestellt wird die Veränderung zu Baseline sowie eine Responderanalyse zum Anstieg im FPHPQ-Score mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite. Für den Endpunkt FPHPQ werden die ITT-Population sowie die mITT-Population dargestellt. Die graphische Darstellung der mittleren Veränderung über die Zeit findet sich für die mITT-Population in folgendem Abschnitt. Die Graphiken der ITT-Population finden sich in Anhang 4-H.
Abkürzungen: ET: Early Termination; FPHPQ: Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt FPHPQ als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-54: Ergebnisse für FPHPQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	13		20	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des FPHPQ	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 10	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 17
Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung				
Baseline, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 33,00 (11,392)	10/10 (100) 28,03 (12,715)	3/3 (100) 33,00 (11,392)	17/17 (100) 29,08 (11,058)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 1,	3/3 (100) -0,89 (2,169)	10/10 (100) 0,67 (3,549)	3/3 (100) -0,89 (2,169)	17/17 (100) 0,41 (4,025)

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	13		20	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des FPHPQ	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 10	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 17
n/N (%) MW (SD)				
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 3,44 (6,049)	10/10 (100) -0,13 (4,484)	3/3 (100) 3,44 (6,049)	17/17 (100) 0,61 (5,854)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n/N (%) MW (SD)	2/3 (67) -2,83 (0,707)	10/10 (100) 2,20 (7,382)	2/3 (67) -2,83 (0,707)	17/17 (100) 1,78 (6,526)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 9, n/N (%) MW (SD)	n.a.	10/10 (100) 1,17 (5,177)	n.a.	17/17 (100) 1,92 (7,342)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n/N (%) MW (SD)	n.a.	9/10 (90) 2,11 (5,000)	n.a.	16/ 17 (94) 2,19 (7,448)
Schmerzen in Verbindung mit Kälte				
Baseline, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 19,67 (6,658)	10/10 (100) 16,80 (5,245)	3/3 (100) 19,67 (6,658)	17/17 (100) 18,12 (5,183)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 1, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 0,00 (0,000)	10/10 (100) 0,50 (2,121)	3/3 (100) 0,00 (0,000)	17/17 (100) -0,24 (2,969)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 1,00 (3,606)	10/10 (100) 0,10 (1,792)	3/3 (100) 1,00 (3,606)	17/17 (100) -0,35 (2,473)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n/N (%) MW (SD)	2/3 (67) -2,00 (2,828)	10/10 (100) 0,80 (2,741)	2/3 (67) -2,00 (2,828)	17/17 (100) 0,18 (2,984)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 9, n/N (%) MW (SD)	n.a.	10/10 (100) 0,70 (2,058)	n.a.	17/17 (100) 0,24 (3,734)

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	13		20	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des FPHPQ	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 10	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 17
n/N (%) MW (SD)				
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n/N (%) MW (SD)	n.a.	9/10 (90) -0,33 (3,202)	n.a.	16/17 (94) -0,31 (3,719)
Bauchschmerzen & Fatigue				
Baseline, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 31,00 (3,606)	10/10 (100) 25,80 (5,613)	3/3 (100) 31,00 (3,606)	17/17 (100) 25,76 (5,093)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 1, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 1,67 (2,517)	10/10 (100) 0,60 (4,835)	3/3 (100) 1,67 (2,517)	17/17 (100) 1,18 (4,405)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 3,33 (3,786)	10/10 (100) 0,00 (4,830)	3/3 (100) 3,33 (3,786)	17/17 (100) 1,88 (4,973)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n/N (%) MW (SD)	2/3 (67) 4,50 (2,121)	10/10 (100) 1,50 (6,604)	2/3 (67) 4,50 (2,121)	17/17 (100) 2,24 (6,047)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 9, n/N (%) MW (SD)	n.a.	10/10 (100) 0,50 (5,017)	n.a.	17/17 (100) 2,24 (5,495)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n/N (%) MW (SD)	n.a.	9/10 (90) 0,33 (6,124)	n.a.	16/17 (94) 2,00 (5,750)
Hinweis: 3 Patienten wurden während der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version 8 – 12 Jahre auf die 13 – 18 Jahre. Aufgrund dieses Wechsels wurden die Daten aller 3 Patienten für die Monate 9 und 12 nicht eingeschlossen sowie für einen Patienten Monat 6. Abkürzungen: ET: Early Termination; FPHPQ: Fabry Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Patienten die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren mit Baselinewert; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen mit Baselinewert; n.a.: nicht auswertbar; SD: Standardabweichung Quelle: Dossierspezifische Analysen [40]				

Die Rücklaufquote des FPHPQ der mITT nahm zum Ende der Studie ab (knapp < 70 %).

Im Allgemeinen verbesserten sich die Beschwerden bei den Patienten in der mITT, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten in der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue. Je höher der Wert, desto geringer die Beschwerden:

Die Veränderung der Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung von Baseline zu Monat 6 beträgt -2,83 Punkte ($SD = 0,707$) in der mITT Population.

Die Veränderung der Schmerzen in Verbindung mit Kälte von Baseline zu Monat 6 beträgt -2,00 Punkte ($SD = 2,828$) in der mITT Population.

Die Veränderung der Bauchschmerzen & Fatigue von Baseline zu Monat 6 beträgt 4,50 Punkte ($SD = 2,121$) in der mITT Population.

Im Allgemeinen verbesserten sich die Beschwerden (teilweise im geringen Maße) bei den Patienten der mITT, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten. Je höher der Wert, desto geringer die Beschwerden:

Die Veränderung der Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung von Baseline zu Monat 12 beträgt 2,11 Punkte ($SD = 5,000$) in der mITT Population.

Die Veränderung der Schmerzen in Verbindung mit Kälte von Baseline zu Monat 12 beträgt -0,33 Punkte ($SD = 3,202$) in der mITT Population.

Die Veränderung der Bauchschmerzen & Fatigue von Baseline zu Monat 12 beträgt 0,33 Punkte ($SD = 6,124$) in der mITT Population.

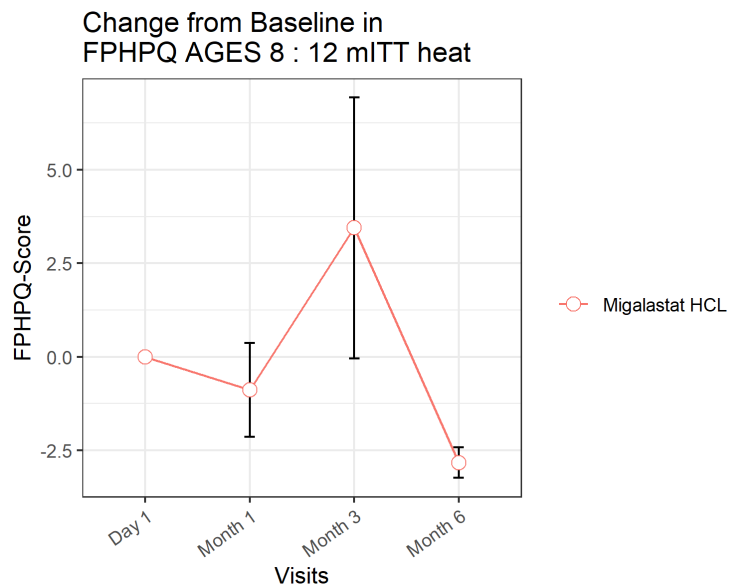


Abbildung 4-11: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 8 – 12 Jahre)

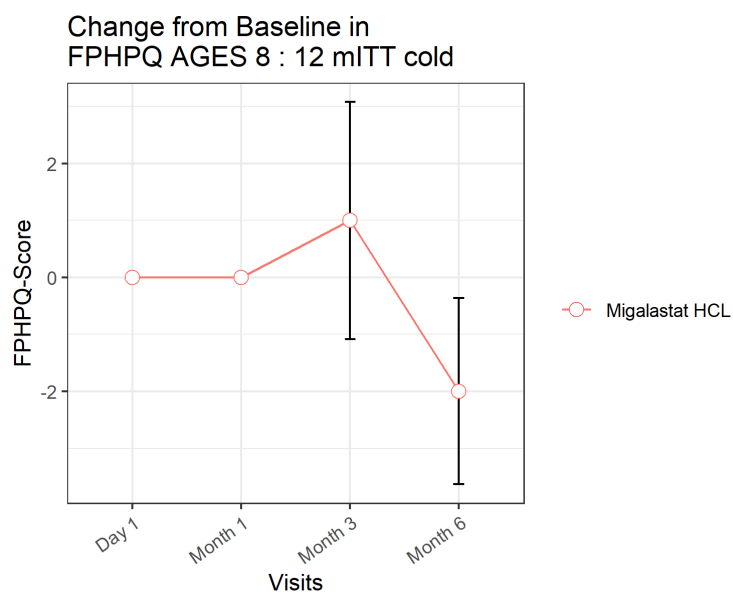
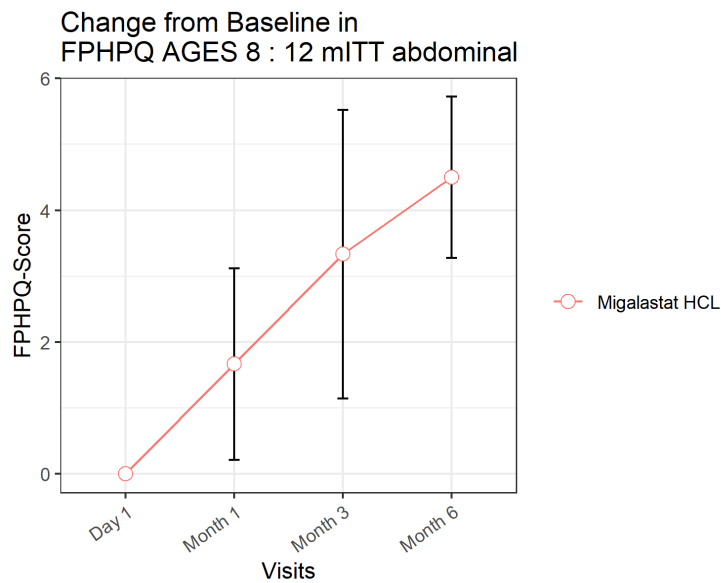
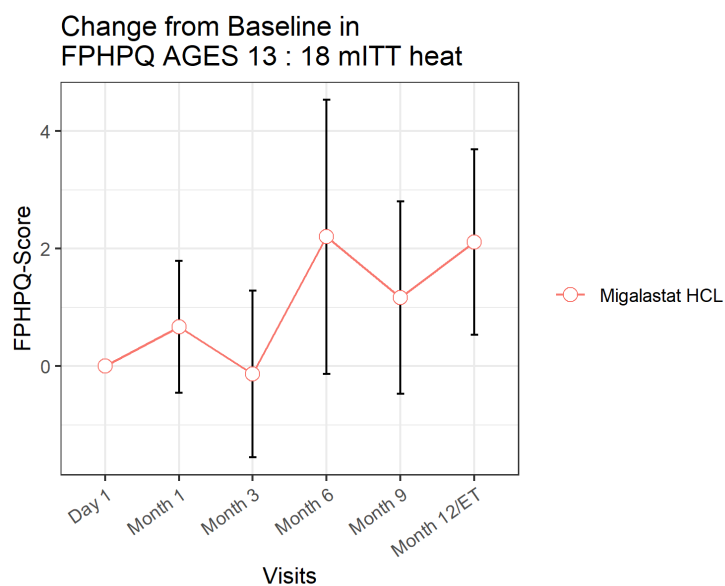


Abbildung 4-12: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 8 – 12 Jahre)



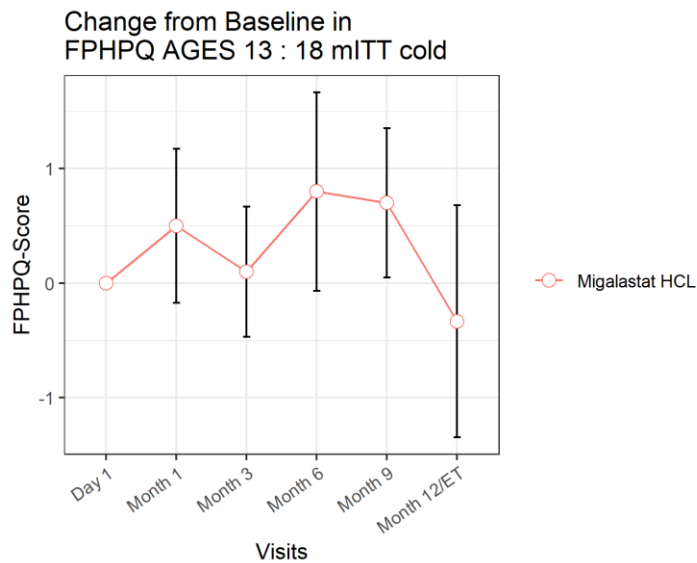
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-13: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 8 – 12 Jahre)



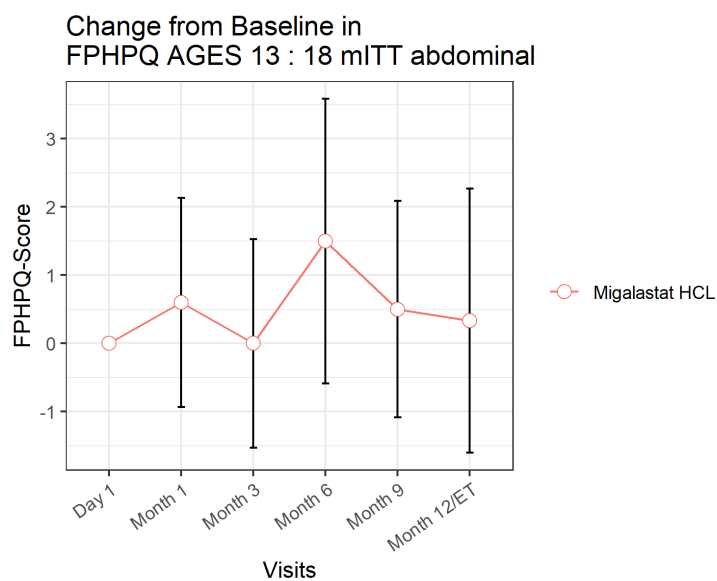
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-14: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 13 – 18 Jahre)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-15: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 13 – 18 Jahre)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-16: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die mITT-Population (FPHPQ-Version: 13 – 18 Jahre)

In der mITT-Population konnten über den Verlauf von 6 Monaten bei Patienten, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, in den FPHPQ-Subskalen Schmerzen in Verbindung mit Hitze

oder Anstrengung und Schmerzen in Verbindung mit Kälte monatsbezogene Schwankungen beobachtet werden, die keine eindeutige Tendenz erkennen ließen. In der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue war eine stetige Verbesserung in dieser Altersgruppe zu beobachten. Zu Monat 3 zeigte sich auch in den Subskalen Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung und Schmerzen in Verbindung mit Kälte eine Verbesserung.

Bei den Patienten, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, zeigte sich über den Verlauf der 12 Monate in allen Subskalen eine Verbesserung bis Monat 6. Ab Monat 9 (bis Monat 12) konnten Schwankungen beobachtet werden, die keine eindeutige Tendenz erkennen ließen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse Responderanalyse für FPHPQ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	14		22	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des FPHPQ	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 11	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 18
Anstieg im FPHPQ-Score MID = 15 % - Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	1 (33)	3 (27)	1 (33)	6 (33)
Nein (%)	2 (67)	8 (73)	2 (67)	12 (67)
[95 %-KI]	[0,8 %; 90,6 %]	[6 %; 61 %]	[0,8 %; 90,6 %]	[13,3 %; 59 %]
Anstieg im FPHPQ-Score MID = 15 % - Schmerzen in Verbindung mit Kälte				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	1 (33)	2 (18)	1 (33)	3 (17)
Nein (%)	2 (67)	9 (82)	2 (67)	15 (83)
[95 %-KI]	[0,8 %; 90,6 %]	[2,3 %; 51,8 %]	[0,8 %; 90,6 %]	[3,6 %; 41,4 %]
Anstieg im FPHPQ-Score MID = 15 % - Bauchschmerzen & Fatigue				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	1 (33)	2 (18)	1 (33)	6 (33)
Nein (%)	2 (67)	9 (82)	2 (67)	12 (67)
[95 %-KI]	[0,8 %; 90,6 %]	[2,3 %; 51,8 %]	[0,8 %; 90,6 %]	[13,3 %; 59 %]
Hinweis: Das 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; ITT: Intention-To-Treat Quelle: Dossierspezifische Analysen [40]				

Eine Verbesserung im FPHPQ in den Subskalen Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung, Schmerzen in Verbindung mit Kälte sowie Bauchschmerzen & Fatigue um 15 % der Skalenspannweite als Responderschwelle konnte für 33 % der Patienten in der mITT-Population, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, gezeigt werden.

Eine Verbesserung im FPHPQ in der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung um 15 % der Skalenspannweite als Responderschwelle konnte für 27 % der Patienten in der mITT-Population, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, gezeigt werden.

Eine Verbesserung im FPHPQ in den Subskalen Schmerzen in Verbindung mit Kälte sowie Bauchschmerzen & Fatigue um 15 % der Skalenspannweite als Responderschwelle konnte für 18 % der Patienten in der mITT-Population, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, gezeigt werden.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.3.6 PGI-C – 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 4-56: Operationalisierung von Endpunkt PGI-C – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Der PGI-C (Patient Global Impression of Change) besteht aus 4 Fragen, die sich auf Durchfall, abdominelle Schmerzen, Gesamtschmerz und das alltägliche Leben beziehen und anhand einer 7-Punkte-Skala beantwortet werden. Deskriptive Übersichtstabellen wurden für die Studienbesuche nach 3, 6, 9 und 12 Monaten bzw. ET sowie die letzte Beobachtung für beobachtete PGI-C-Werte und durchschnittliche Gastrointestinale (GI)-Symptom-Werte erstellt. Kategoriale Zusammenfassungen des Verbesserungs- und Verschlechterungsstatus für jede Frage wurden nach 3, 6, 9 und 12 Monaten bzw. ET sowie die letzte Beobachtung erstellt. Verbesserungen wurden mittels der Kategorien „Sehr viel besser“, „Besser“ und „Ein wenig besser“ beurteilt. Verschlechterungen wurden mit „Ein wenig schlechter“, „Schlechter“ und „Sehr viel schlechter“ beurteilt; „Unverändert“ wurde separat kategorisiert. Ergänzend zur Responderanalyse findet sich für die mITT-Population die graphische Darstellung der Mittelwerte über die Zeit zu den 4 Fragen. Die kontinuierlichen Werte sowie die Graphik für die ITT-Population befinden sich im Anhang 4-I. Für den Endpunkt PGI-C werden die ITT-Population sowie die mITT-Population dargestellt.
Abkürzungen: ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt PGI-C als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-57: Ergebnisse für Rücklaufquote des PGI-C– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Durchfall, n (%)		
Monat 3	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 6	12 (80,0)	19 (86,4)
Monat 9	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 12/ET	12 (80,0)	19 (86,4)
Letzte Beobachtung	13 (86,6)	20 (90,9)
Abdominelle Schmerzen, n (%)		
Monat 3	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 6	12 (80,0)	19 (86,4)
Monat 9	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 12/ET	12 (80,0)	19 (86,4)
Letzte Beobachtung	13 (86,6)	20 (90,9)
Gesamtschmerzen, n (%)		
Monat 3	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 6	12 (80,0)	19 (86,4)
Monat 9	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 12/ET	12 (80,0)	19 (86,4)
Letzte Beobachtung	13 (86,6)	20 (90,9)
Aktivitäten des alltäglichen Lebens, n (%)		
Monat 3	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 6	11 (73,3)	18 (81,1)
Monat 9	13 (86,6)	20 (90,9)
Monat 12/ET	12 (80,0)	19 (86,4)
Letzte Beobachtung	13 (86,6)	20 (90,9)
Hinweis: Rücklaufquoten wurden aus den unter Quellen angegebenen Tabellen errechnet. Abkürzungen: ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PGI-C: Patient Global Impression of Change Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT Analysen [38] jeweils Tabellen 14.2.2.2.1		

Die Rücklaufquote des PGI-C in der mITT-Population war im Verlauf der Studie stabil und lag meist bei $\geq 80\%$.

Tabelle 4-58: Ergebnisse Responderanalyse für PGI-C– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Durchfall		
Status Monat 3, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	9 (40,9)
Keine Änderung	6 (40,0)	10 (45,5)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)
Status Monat 6, n (%)		
Verbesserung	4 (26,7)	7 (31,8)
Keine Änderung	7 (46,7)	10 (45,5)
Verschlechterung	1 (6,7)	2 (9,1)
Status Monat 9, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	10 (45,5)
Keine Änderung	6 (40,0)	9 (40,9)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)
Status Monat 12/ET, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	12 (54,5)
Keine Änderung	6 (40,0)	7 (31,8)
Verschlechterung	0	0
Letzte Beobachtung, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	12 (54,5)
Keine Änderung	7 (46,7)	8 (36,4)
Verschlechterung	0	0
Abdominelle Schmerzen		
Status Monat 3, n (%)		
Verbesserung	8 (53,3)	11 (50,0)
Keine Änderung	5 (33,3)	8 (36,4)
Verschlechterung	0	1 (4,5)
Status Monat 6, n (%)		
Verbesserung	5 (33,3)	8 (36,4)
Keine Änderung	6 (40,0)	8 (36,4)
Verschlechterung	1 (6,7)	3 (13,6)
Status Monat 9, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	11 (50,0)
Keine Änderung	5 (33,3)	6 (27,3)
Verschlechterung	2 (13,3)	3 (13,6)
Status Monat 12/ET, n (%)		
Verbesserung	5 (33,3)	10 (45,5)
Keine Änderung	6 (40,0)	8 (36,4)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Letzte Beobachtung, n (%)		
Verbesserung	5 (33,3)	10 (45,5)
Keine Änderung	6 (40,0)	8 (36,4)
Verschlechterung	2 (13,3)	2 (9,1)
Gesamtschmerzen		
Status Monat 3, n (%)		
Verbesserung	8 (53,3)	11 (50,0)
Keine Änderung	5 (33,3)	9 (40,9)
Verschlechterung	0	0
Status Monat 6, n (%)		
Verbesserung	8 (53,3)	12 (54,5)
Keine Änderung	4 (26,7)	7 (31,8)
Verschlechterung	0	0
Status Monat 9, n (%)		
Verbesserung	7 (46,7)	12 (54,5)
Keine Änderung	5 (33,3)	7 (31,8)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)
Status Monat 12/ET, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	10 (45,5)
Keine Änderung	5 (33,3)	8 (36,4)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)
Letzte Beobachtung, n (%)		
Verbesserung	7 (46,7)	11 (50,0)
Keine Änderung	5 (33,3)	8 (36,4)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)
Aktivitäten des alltäglichen Lebens		
Status Monat 3, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	9 (40,9)
Keine Änderung	7 (46,7)	10 (45,5)
Verschlechterung	0	1 (4,5)
Status Monat 6, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	10 (45,5)
Keine Änderung	5 (33,3)	7 (31,8)
Verschlechterung	0	1 (4,5)
Status Monat 9, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	10 (45,5)
Keine Änderung	6 (40,0)	8 (36,4)
Verschlechterung	1 (6,7)	2 (9,1)
Status Monat 12/ET, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	10 (45,5)
Keine Änderung	5 (33,3)	8 (36,4)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)
Letzte Beobachtung, n (%)		
Verbesserung	6 (40,0)	10 (45,5)
Keine Änderung	6 (40,0)	9 (40,9)
Verschlechterung	1 (6,7)	1 (4,5)

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)	Migalastat (ITT)
N	15	22
Abkürzungen: ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT Analysen [38] jeweils Tabellen 14.2.2.2.1		

Nach 12 Monaten Behandlung berichteten 6 Patienten (40 %) der mITT-Population eine Verbesserung in Bezug auf Durchfall, keiner gab eine Verschlechterung an.

In der Kategorie abdominelle Schmerzen zeigten 5 Patienten (33,3 %) eine Verbesserung und 1 Patient (6,7 %) berichtete eine Verschlechterung.

Jeweils 6 Patienten (40 %) gaben eine Verbesserung beim Gesamtschmerz und Aktivitäten des alltäglichen Lebens an und eine Verschlechterung erlebte je 1 Patient (6,7 %).

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.3.7 PedsQL™ – 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 4-59: Operationalisierung von Endpunkt PedsQL™ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Der PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory) folgt einem modularen Ansatz, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen, sowohl bei gesunden als auch bei Kindern und Jugendlichen mit akuten und chronischen Erkrankungen. Er besteht aus 23 Items und beinhaltet Fragen zum körperlichen Bereich (8 Items), emotionalen Bereich (5 Items), sozialen Bereich (5 Items) und schulischen Bereich (5 Items) bezogen auf die letzten 7 Tage und nutzt eine 5-Punkte-Skala (0 = Nie, 1 = Selten, 2 = Manchmal, 3 = Oft, 4 = Immer). Beide Eltern oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person und der Patient füllen die altersentsprechende Version des PedsQL™ unabhängig voneinander aus. Die Eltern oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person und der Patient konnten die Fragen nach einer vorherigen Anweisung durch das Studienpersonal selbst beantworten. Der PedsQL™ wurde zu Baseline sowie nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten bzw. ET erhoben. Das PedsQL™-Bewertungsverfahren wird unten beschrieben: <u>Schritt 1: Umkodierung:</u> Itemwerte wurden umgepolt und linear umkodiert zu einer 0-100-Skala: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. <u>Schritt 2: Berechnung der Werte</u> Nach Dimension sortiert: - Bei mehr als 50 % nicht beantworteter Items wurden keine Werte berechnet. - Mittelwert = Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items.

Studie	Operationalisierung
	- Gesamtwert Psychosoziale Gesundheit = Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items des emotionalen, sozialen und schulischen Bereichs. - Gesamtwert Körperliche Gesundheit = Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items des körperlichen Bereichs. - Gesamtwert = Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items aller Bereiche. Es war in der Studienauswertung geplant, deskriptive Übersichtstabellen für beobachtete PedsQL™-Werte und Veränderungen im psychosozialen und körperlichen Bereich sowie für den Gesamtwert bei jedem Studienbesuch zu erstellen, falls möglich. Ergänzend wurde nachträglich eine Responderanalyse des PedsQL™ bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität (MID = 15 %) durchgeführt. Für den Endpunkt PedsQL™ werden die ITT- sowie die mITT-Population der vom Patienten selbst berichteten Version hier dargestellt. In Anhang 4-J sind die Ergebnisse der Eltern-Version des Fragebogens dargestellt.
Abkürzungen: ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; MID: Minimal important difference; mITT: modified Intention to treat; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt PedsQL™ als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-60: Ergebnisse für PedsQL™– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	13		20	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL™	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 10	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 17
Gesamtscore				
Baseline, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 68,84 (23,245)	10/10 (100) 70,65 (10,894)	3/3 (100) 68,84 (23,245)	17/17 (100) 74,30 (13,026)

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	13		20	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL™	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 10	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 17
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 1, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 10,51 (7,863)	10/10 (100) 1,52 (5,500)	3/3 (100) 10,51 (7,863)	17/17 (100) 1,73 (5,070)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 15,22 (12,345)	10/10 (100) 4,67 (7,355)	3/3 (100) 15,22 (12,345)	17/17 (100) 3,39 (6,873)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n/N (%) MW (SD)	2/3 (67) 13,04 (10,760)	10/10 (100) 6,78 (8,587)	2/3 (67) 13,04 (10,760)	17/17 (100) 7,12 (8,134)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 9, n/N (%) MW (SD)	n.a.	10/10 (100) 5,51 (10,586)	n.a.	17/17 (100) 5,86 (9,058)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n/N (%) MW (SD)	n.a.	9/10 (90) 0,85 (6,379)	n.a.	16/17 (94) 2,58 (6,070)
Psychosozialer Bereich, n (%)				
Baseline, n MW (SD)	3/3 (100) 66,11 (24,400)	10/10 (100) 71,33 (9,994)	3/3 (100) 66,11 (24,400)	17/17 (100) 74,41 (13,293)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 1, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 12,22 (6,939)	10/10 (100) 0,67 (6,146)	3/3 (100) 12,22 (6,939)	17/17 (100) 1,18 (6,174)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 16,11 (8,553)	10/10 (100) 5,00 (5,984)	3/3 (100) 16,11 (8,553)	17/17 (100) 3,63 (6,488)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n/N (%) MW (SD)	2/3 (67) 14,17 (12,964)	10/10 (100) 5,94 (8,994)	2/3 (67) 14,17 (12,964)	17/17 (100) 7,32 (10,073)

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	13		20	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL™	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 10	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 17
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 9, n/N (%) MW (SD)	n.a.	10/10 (100) 6,65 (10,869)	n.a.	17/17 (100) 5,87 (9,061)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n/N (%) MW (SD)	n.a.	9/10 (90) -0,37 (7,940)	n.a.	16/17 (94) 1,88 (8,002)
Körperlicher Bereich, n (%)				
Baseline, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 73,96 (21,271)	10/10 (100) 69,38 (15,153)	3/3 (100) 73,96 (21,271)	17 74,08 (16,002)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 1, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 7,29 (10,045)	10/10 (100) 3,12 (6,421)	3/3 (100) 7,29 (10,045)	17/17 (100) 2,76 (6,525)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 3, n/N (%) MW (SD)	3/3 (100) 13,54 (21,949)	10/10 (100) 4,06 (11,972)	3/3 (100) 13,54 (21,949)	17/17 (100) 2,94 (10,274)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 6, n/N (%) MW (SD)	2/3 (67) 10,94 (6,629)	10/10 (100) 8,44 (13,262)	2/3 (67) 10,94 (6,629)	17/17 (100) 6,80 (11,757)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 9, n/N (%) MW (SD)	n.a.	10/10 (100) 3,44 (15,552)	n.a.	17/17 (100) 5,88 (14,401)
Veränderung gegenüber Baseline in Monat 12/ET, n/N (%) MW (SD)	n.a.	9/10 (90) 3,12 (8,268)	n.a.	16/17 (94) 3,91 (10,427)
Hinweis: 3 Patienten wurden während der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version 8 – 12 Jahre auf die 13 – 18 Jahre. Aufgrund dieses Wechsels wurden die Daten aller 3 Patienten für die Monate 9 und 12 nicht eingeschlossen sowie für einen Patienten Monat 6. Abkürzungen: ET: Early Termination; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Patienten die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren mit Baselinewert; n: Anzahl der				

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	13		20	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL™	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 10	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 17
ausgefüllten Fragebögen mit Baselinewert; n.a.: nicht auswertbar; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; SD: Standardabweichung Quellen: Dossierspezifische Analysen [40]				

Die Rücklaufquote des Fragebogens für Kinder von 8 – 12 Jahren sinkt ab Monat 6 < 70 %. Ab Monat 9 liegen für diese Altersgruppe keine weiteren PedsQL™-Daten vor, da 3 Patienten ein Jahr älter wurden und nun der Gruppe der 13- bis 18-Jährigen angehörten.

Für die Version der Jugendlichen von 13 – 18 Jahren liegt die Rücklaufquote über den gesamten Studienzeitraum bei mindestens 90 %.

Die Veränderung des Gesamtscores der Patienten, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten von Baseline zu Monat 6 beträgt 13,04 Punkte ($SD = 10,760$) in der mITT Population, wobei höhere Werte eine Verbesserung anzeigen.

Die Veränderung im psychosozialen Bereich von Baseline zu Monat 6 beträgt 14,17 Punkte ($SD = 12,964$) in der mITT Population.

Die Veränderung im körperlichen Bereich von Baseline zu Monat 6 beträgt 10,94 Punkte ($SD = 6,629$) in der mITT Population.

Die Veränderung des Gesamtscores der Patienten, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten von Baseline zu Monat 12 beträgt 0,85 Punkte ($SD = 6,379$) in der mITT Population, wobei höhere Werte eine Verbesserung anzeigen.

Die Veränderung im psychosozialen Bereich von Baseline zu Monat 12 beträgt -0,37 Punkte ($SD = 7,940$) in der mITT Population.

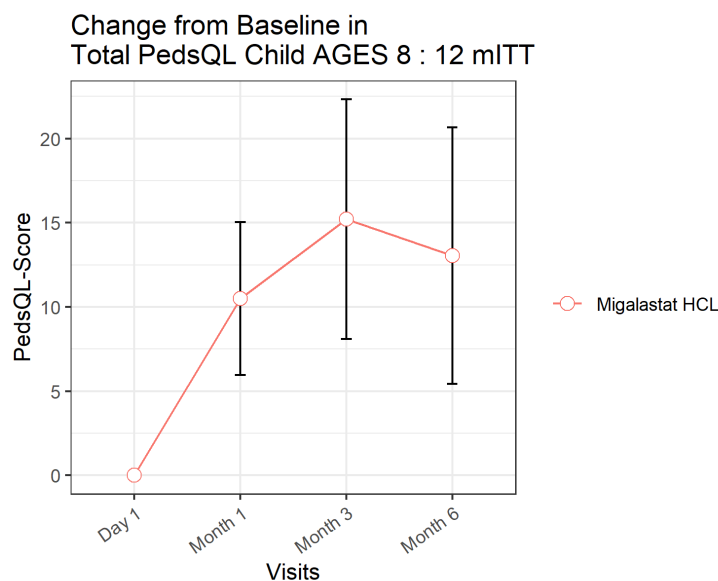
Die Veränderung im körperlichen Bereich von Baseline zu Monat 12 beträgt 3,12 Punkte ($SD = 8,268$) in der mITT Population.

Die Ergebnisse (inklusive der Grafiken) der Elternversion des Fragebogens finden sich in Anhang 4-J.

Die folgenden Abbildungen (Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an).

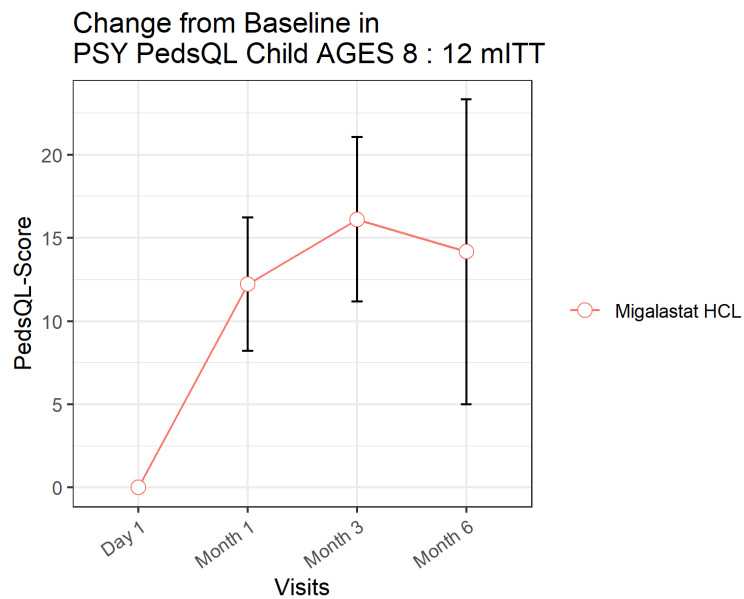
Abbildung 4-17 – Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-22) stellen die Veränderung des PedsQL™ für beide Altersgruppen grafisch dar. In der mITT-Population konnte über den Verlauf von 6 Monaten bei den Patienten, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, eine Verbesserung im PedsQL™-Gesamtscore sowie in beiden Subskalen (psychosozialer Bereich, körperlicher Bereich) beobachtet werden. Bei den Patienten, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, zeigte sich über den Verlauf der 12 Monate mindestens bis zu Monat 6 (im psychosozialen Bereich bis Monat 9) eine Verbesserung, die danach bis zum Ende der Studie (Monat 12) für den Gesamtscore und den körperlichen Bereich nicht mehr in dieser Stärke ausgeprägt war und für den psychosozialen Bereich leicht unter dem Ausgangswert lag.



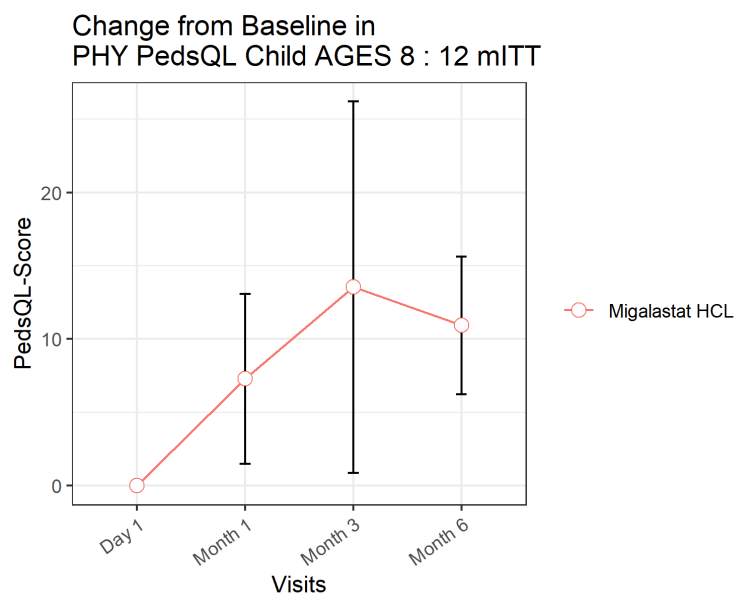
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-17: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscores für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 8 – 12 Jahre)



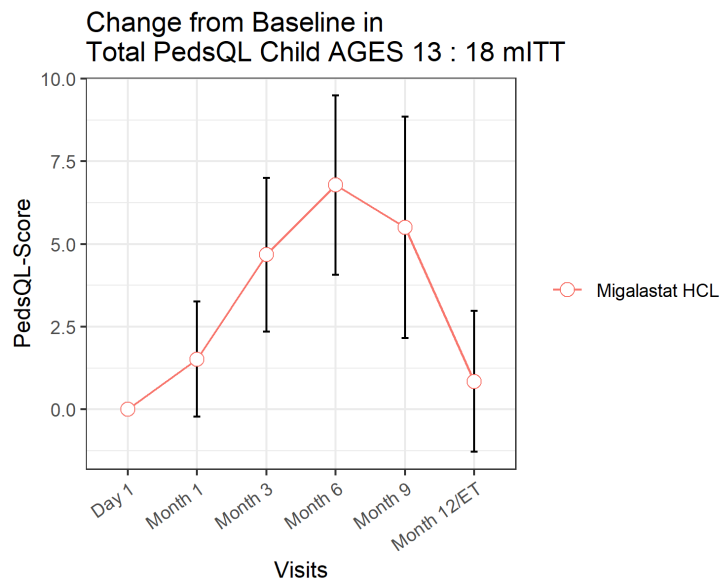
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-18: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 8 – 12 Jahre)



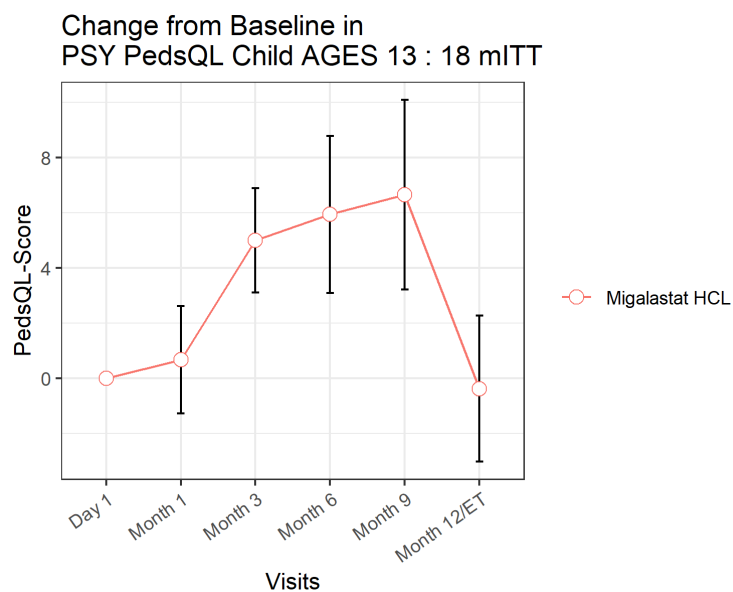
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-19: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 8 – 12 Jahre)



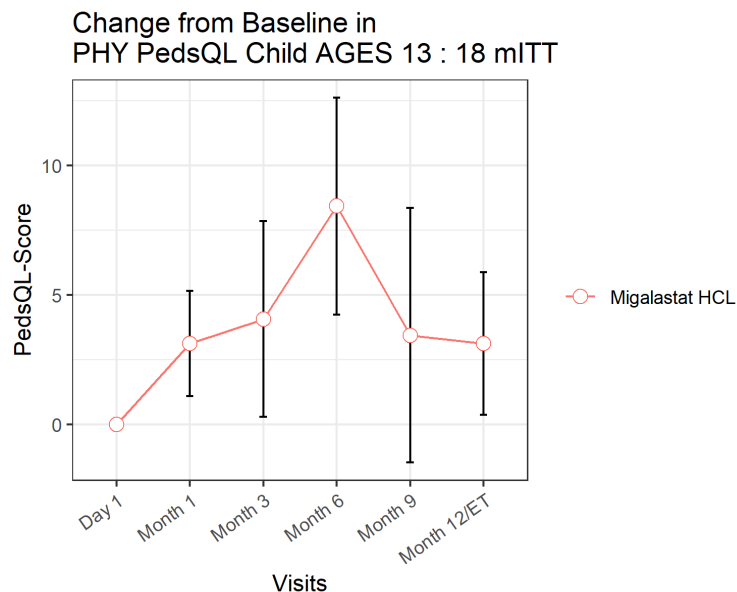
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-20: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscores für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 13 – 18 Jahre)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-21: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 13 – 18 Jahre)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-22: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die mITT-Population (PedsQL™-Version: 13 – 18 Jahre)

Tabelle 4-61: Ergebnisse Responderanalyse für PedsQL™– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	14		22	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL™	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 11	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 18
Verbesserung der Lebensqualität, MID = 15 % - Gesamtscore				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	2 (67)	2 (18)	2 (67)	4 (22)
Nein (%)	1 (33)	9 (82)	1 (33)	14 (78)
[95 %-KI]	[9,4 %; 99,2 %]	[2,3 %; 51,8 %]	[9,4 %; 99,2 %]	[6,4 %; 47,6 %]
Verbesserung der Lebensqualität, MID = 15 % - Psychosozialer Bereich, n (%)				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	2 (67)	3 (27)	2 (67)	5 (28)
Nein (%)	1 (33)	8 (73)	1 (33)	13 (72)
[95 %-KI]	[9,4 %; 99,2 %]	[6 %; 61 %]	[9,4 %; 99,2 %]	[9,7 %; 53,5 %]
Verbesserung der Lebensqualität, MID = 15 % - Körperlicher Bereich, n (%)				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	2 (67)	3 (27)	2 (67)	5 (28)

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	14		22	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL™	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 11	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 18
Nein (%) [95 %-KI]	1 (33) [9,4 %; 99,2 %]	8 (73) [6 %; 61 %]	1 (33) [9,4 %; 99,2 %]	13 (72) [9,7 %; 53,5 %]
Hinweis: Das 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; ITT: Intention-To-Treat; SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Dossierspezifische Analysen [40]				

Eine Verbesserung im PedsQL™ im Gesamtscore und in den Subskalen psychosozialer Bereich und körperlicher Bereich um 15 % der Skalenspannweite als Responderschwelle konnte für 67 % der Patienten in der mITT-Population gezeigt werden, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten.

Eine Verbesserung im PedsQL™ im Gesamtscore um 15 % der Skalenspannweite als Responderschwelle konnte für 18 % der Patienten in der mITT-Population gezeigt werden, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten.

Eine Verbesserung im PedsQL™ in den Subskalen psychosozialer Bereich und körperlicher Bereich um 15 % der Skalenspannweite als Responderschwelle konnte für 27 % der Patienten in der mITT-Population gezeigt werden, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten.

Die Ergebnisse der Elternversion des Fragebogens finden sich in Anhang 4-J.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in dieser Studie als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst, d. h. alle UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, wurden berichtet. Im Folgenden wird der Einfachheit halber von UE gesprochen. UE wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0

Studie	Operationalisierung
	kodiert und anhand der SOC und des PT zusammengefasst. Zusammenfassungen wurden für behandlungsbedingte UE, behandlungsbedingte UE nach Schwere und sowohl in Bezug zum Studienmedikament als auch in Bezug zu Todesfällen, schwerwiegenden UE (SUE) und behandlungsbedingten UE, die zum Tod oder zum Abbruch der Studienteilnahme führen, erstellt. Die folgenden Kategorien wurden verwendet, um die Schwere jedes unerwünschten Ereignisses zu bestimmen: • Leicht: Bewusstsein über das Anzeichen, 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. Folgende Daten werden berichtet: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere) ≥ 10 % Gesamtrate der Patienten mit 1 UE mit leichtem, moderatem oder schwerem Schweregrad Anzahl der Patienten mit leichtem UE nach SOC und PT ≥ 10 % Anzahl der Patienten mit moderatem UE nach SOC und PT ≥ 10 % Anzahl der Patienten mit schwerem UE nach SOC und PT ≥ 5 % Für den Endpunkt UE werden die ITT-Safety-Population sowie die mITT-Safety-Population dargestellt.
	Abkürzungen: d. h.: das heißt; ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events, behandlungsbedingtes UE; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Darstellung nach Organsystem und Einzelereignissen liegt die Grenze von 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm bei der vorliegenden Studienpopulation unterhalb der Grenze von mindestens 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm. Demnach werden nur die Daten zu 10 % bzw. 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet, da die Grenze der 10 Patienten und 1 % der Patienten in einem Studienarm bereits mit dieser abgedeckt wird.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-63: Ergebnisse für UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT-Safety)	Migalastat (ITT-Safety)
N	14	21
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	13 (92,9)	20 (95,2)
Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat, n (%)		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (14,3)	5 (23,8)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (64,3)	16 (76,2)
PT Grippe	2 (14,3)	3 (14,3)
PT Nasopharyngitis	2 (14,3)	3 (14,3)
PT Infektion der oberen Atemwege	5 (35,7)	6 (28,6)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (14,3)	3 (14,3)
SOC Untersuchungen	2 (14,3)	3 (14,3)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (21,4)	4 (19,0)
PT Rückenschmerzen	2 (14,3)	3 (14,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	4 (28,6)	5 (23,8)
PT Kopfschmerzen	2 (14,3)	3 (14,3)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	2 (14,3)	3 (14,3)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (21,4)	3 (14,3)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (21,4)	3 (14,3)
PT Ausschlag	2 (14,3)	2 (9,5)
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis		
Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT Analysen [38] jeweils Tabellen 14.3.1.2		

Wie in Tabelle 4-63 dargestellt, trat mindestens ein UE bei 13 Patienten (92,9 %) in der mITT-Safety-Population auf. Dabei berichteten die Patienten am häufigsten (64,3 %) UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Dazu zählen Infektionen der oberen Atemwege (35,7 %) sowie Grippe und Nasopharyngitis (jeweils 14,3 %).

UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten, betrafen in der mITT-Safety-Population zusätzlich zu oben genannten die PT Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Ausschlag mit jeweils 14,3 %.

Die Ergebnisse der ITT-Safety-Population unterstützen diese Ergebnisse.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für UE nach Schweregrad – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT-Safety)	Migalastat (ITT-Safety)
N	14	21
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	13 (92,9)	20 (95,2)
Patienten mit mindestens einem leichten UE, n (%)	8 (57,1)	13 (61,9)
Patienten mit mindestens einem moderaten UE, n (%)	3 (21,4)	5 (23,8)
Patienten mit mindestens einem schweren UE, n (%)	2 (14,3)	2 (9,5)
Patienten mit mindestens einem leichten UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat, n (%)		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (7,1)	4 (19,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (57,1)	14 (66,7)
PT Grippe	2 (14,3)	3 (14,3)
PT Nasopharyngitis	2 (14,3)	3 (14,3)
PT Infektion der oberen Atemwege	5 (35,7)	6 (28,6)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (14,3)	3 (14,3)
SOC Untersuchungen	2 (14,3)	3 (14,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	3 (21,4)	4 (19,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (21,4)	3 (14,3)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (14,3)	2 (9,5)
Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat, n (%)		
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (14,3)	2 (9,5)
Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat, n (%)		
Es lag kein schweres UE bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm vor.		

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT-Safety)	Migalastat (ITT-Safety)
N	14	21
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT [38] Analysen jeweils Tabellen 14.3.1.9		

Wie in Tabelle 4-64 dargestellt, berichteten in der mITT-Safety-Population 8 Patienten (57,1 %) ein leichtes UE, 3 Patienten (21,4 %) ein moderates UE und 2 Patienten (14,3 %) ein schweres UE.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.3.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 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 4-65: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-020	Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jegliches UE, das bei einer beliebigen Dosis auftritt und zu einem der folgenden Ausgänge führt: • Tod • ein lebensbedrohliches Ereignis, • ein erforderlicher stationärer Krankenhausaufenthalt oder ein verlängerter bestehender Krankenhausaufenthalt • anhaltende oder erhebliche Unfähigkeit oder wesentliche Störung der Fähigkeit, üblichen Aktivitäten nachzugehen • angeborene Anomalie / Geburtsfehler Folgende Daten werden berichtet: Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT ≥ 5 % Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden die ITT-Safety-Population sowie die mITT-Safety-Population dargestellt. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als möglicherweise hoch verzerrt. Das Berichten und Erfassen von UE bei diesem Studiendesign kann von Verzerrung betroffen sein, jedoch ist bei UE, die als schwerwiegend eingestuft sind eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eher unwahrscheinlich.

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 4-66: Ergebnisse für SUE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT-Safety)	Migalastat (ITT-Safety)
N	14	21
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	1 (7,1)	1 (4,8)
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT [38] Analysen jeweils Tabellen 14.3.1.3		

In der Studie AT1001-020 trat insgesamt ein SUE auf. Ein Patient berichtete Selbstmordgedanken, die mit einem nicht schwerwiegenden Ereignis einer Verschlechterung der Depression einhergingen. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament gebracht.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.3.3.10 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – 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 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-	Die Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE sowie die Anzahl der

Studie	Operationalisierung
020	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT werden deskriptiv berichtet (n [%]). Für den Endpunkt Therapieabbrüche werden die ITT-Safety-Population sowie die mITT-Safety-Population dargestellt.
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; n: Patienten in der Auswertung; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da es sich bei der vorliegenden Studie AT1001-020 um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-68: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020	
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT-Safety)	Migalastat (ITT-Safety)
N	14	21
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n	0	0
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; mITT: modified Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quellen: ITT-Analysen [39] und mITT [38] Analysen jeweils Tabellen 14.3.1.1		

In der Studie AT1001-020 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.11 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

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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 4-69: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
AT1001-020	Interimstudienbericht Stage 1 [41] Studienbericht Stage 2 [10]	clinicaltrials.gov: NCT03500094 [35] EU-CTR: 2017-000146-21 [36] ICTRP: NCT03500094 [37]	keine

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 verfügt seit dem 22. Mai 2006 über eine Orphan Drug Designation nach Verordnung 141/2000 EG durch die EMA [42] und ist 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 wurde hier die Studie zur erweiterten Zulassung vorgelegt. Studien im Indikationsgebiet Morbus Fabry sind anspruchsvoll aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen erschwerten Rekrutierung von Patienten. Da Symptome in nahezu allen Organsystemen des Körpers auftreten können und aufgrund der unterschiedlichen Schwere der Ausprägungsformen ist die Population der Morbus Fabry-Patienten sehr heterogen. Trotz der Limitierungen konnte eine Phase-IIIb-Studie mit Migalastat durchgeführt werden. Die Zulassung des

Anwendungsgebietes von Migalastat für Morbus Fabry-Patienten ab 12 Jahren wird mit der einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-IIIb-Studie AT1001-020 begründet.

AT1001-020 ist eine Studie zur Evaluation der PK, der Wirksamkeit, der Sicherheit und der Verträglichkeit von Migalastat zur Behandlung von Morbus Fabry-Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer vorliegenden *amenable* GLA-Mutation. Die Patienten waren entweder ERT-naiv oder haben eine ERT-Behandlung mindestens 14 Tage vor dem Screening beendet. Die Studie ist gemäß den Grundsätzen der International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice (ICH-GCP) konzipiert und umgesetzt und entspricht der Evidenzstufe IV gemäß AM-NutzenV [3]. Im vorliegenden Nutzendossier wurden 15 Patienten der mITT im Alter von 12 bis < 16 Jahren im relevanten Anwendungsgebiet als Zielpopulation für die Indikationserweiterung definiert und untersucht. Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zur Informationsbeschaffung zeigen, dass es keine Ergebnisse aus randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase II- oder -III-Studien bei Jugendlichen mit Morbus Fabry gibt. Aus diesem Grund kann kein historischer Kontrollarm für einen naiven Vergleich generiert werden.

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studie AT1001-020 zu Migalastat sowie der fehlenden Randomisierung soll eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nicht erfolgen.

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 AM-NutzenV [3] in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA [1] als nicht quantifizierbar eingestuft. Es zeigt sich über die Zulassungsstudie ein durchweg positiver Effekt von Migalastat bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, die eine *amenable* Mutation 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 im Alltag vermieden werden kann. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von Morbus Fabry beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten.

In Stage 1 der vorgelegten Studie wurde durch pharmakokinetische Untersuchung geprüft, inwieweit die Exposition gegenüber Migalastat bei Jugendlichen der bei Erwachsenen ähnlich ist. Simulationen legen nahe, dass die Dosierung von 150 mg Migalastat-HCl für Patienten im Alter von 12 bis < 16 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 45 kg einer vergleichbaren, bioäquivalenten Exposition wie bei Erwachsenen entspricht. Dies erlaubt die Extrapolation der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Jugendliche bis zu einem Mindestalter von 12 Jahren [4].

In Stage 2 der vorgelegten klinischen Studie wird der medizinische Nutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat in verschiedenen mit Morbidität und Lebensqualität der Erkrankung assoziierten Organsystemen deutlich.

In Bezug auf die Niere wird bei Fortschreiten der Erkrankung Morbus Fabry zunehmend eine Beeinträchtigung der renalen Funktion festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Patienten deutlich schneller abfallen als bei gesunden Personen. Daher ist die Stabilisation der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung. Hier zeigt die Behandlung mit Migalastat, dass die eGFR-Werte unter Therapie bei den Kindern und Jugendlichen im Normalbereich liegen. Als normal gelten Werte ≥ 90 ml/min/1,73 m² [5]. Im Laufe des Tages können eGFR-Werte um bis zu ein Drittel schwanken. Die eGFR-Werte gesunder Kinder (6 – 12 Jahre) liegen zwischen 101,6 und 115,4 ml/min/1,73 m² [6]. Die Werte der mITT-Population liegen über den gesamten Studienzeitraum im Normalbereich, wovon in dieser Altersgruppe aufgrund des meist noch frühen Stadiums der Erkrankung ausgegangen werden konnte. Deutliche Effekte dieses Parameters sind daher aufgrund der Progression der Erkrankung erst bei Erwachsenen zu erwarten.

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Morbus Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [7].

Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMI im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an. In der Studie AT1001-020 litten die Patienten noch nicht an kardialen Symptomen. Im Mittel liegt der LVMI bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen (5 bis 24 Jahre) bei 72,44 g/m² (SD = 14,57). Das 50 %-Perzentil liegt bei 12 bis 16-Jährigen bei 61,07 (Mädchen) und 70,48 (Jungen) bzw. 63,66 (Mädchen) und 77,80 g/m² (Jungen) [8]. Die LVMI-Werte der mITT-Population decken sich über den gesamten Studienzeitraum mit denen gesunder Kinder und Jugendlicher der gleichen Altersgruppe. Unter Therapie mit Migalastat für die Dauer von einem Jahr war zu beobachten, dass der LVMI leicht abnahm.

Mehr als die Hälfte der betroffenen Fabry-Patienten leiden an gastrointestinalen Beschwerden [9]. Diese können bereits im Kindesalter beginnen und unter Umständen erstes oder auch alleiniges Symptom der Erkrankung sein. Der FABPRO-GI-Fragebogen als Maß für Morbidität erfasst gastrointestinale Anzeichen und Symptome sowie Schmerzen. Über die Studiendauer hinweg konnte eine Abnahme des Gesamtscores beobachtet werden. Damit zeigt sich eine Verbesserung der erfassten Symptome. Vor allem auf der Ebene der Einzelitems war dieser Effekt bei Bauchschmerzen zu beobachten.

Weitere Morbus Fabry-spezifische Symptome wurden in der vorgelegten Studie anhand des FPHPQ erfasst, der in zwei altersabhängigen Versionen eingesetzt wurde. Die kleine Population der Kinder und Jugendlichen von 12 bis < 16 Jahren (N = 15) wurde dadurch noch einmal aufgesplittet und nur 3 Kinder füllten die Version für 8- bis 12-Jährige aus. Aufgrund von Schwankungen ließ sich keine eindeutige Tendenz erkennen.

Ein weiterer Endpunkt zeigt die Verbesserung in der Dimension Morbidität: Es wurde der PGI-C bestehend aus vier Fragen, die sich auf Durchfall, abdominelle Schmerzen, Gesamtschmerz und das alltägliche Leben beziehen, eingesetzt. In der Auswertung zeigte sich, dass in allen Kategorien und zu allen Zeitpunkten deutlich mehr Patienten eine Verbesserung erlebten als eine Verschlechterung. Oft lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung auch über denjenigen, die keine Veränderung erfuhren.

Bezüglich der Lebensqualität konnte aus den Studiendaten ebenfalls ein positiver Effekt unter Migalastat-Behandlung beobachtet werden. Es wurde der PedsQL™ in zwei altersabhängigen Versionen ausgewertet. Der Gesamtscore, der psychosoziale Bereich und der körperliche Bereich des PedsQL™ zeigten insgesamt, insbesondere bei Patienten, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Bezug auf die Sicherheit einer Dauertherapie mit Migalastat für die Altersgruppe 12 bis < 16 lagen mit Stage 1 erste Daten vor. Es traten bei 5 von 9 Patienten (55,6 %) UE auf. Alle waren in ihrer Ausprägung leicht und betrafen folgende PT: Pharyngitis (1), Infektion der oberen Atemwege (3), Kopfschmerzen (1) sowie Arzneimitteloxanthem (1). Es traten keine SUE auf und alle 9 Patienten beendeten Stage 1. Im Verlauf der Stage 2 wurden keine weiteren unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Es berichteten 13 Patienten (92,9 %) mindestens ein UE, von denen die meisten leicht in ihrer Ausprägung waren. Ein schweres UE trat bei 2 Patienten (14,3 %) auf und 1 Patient berichtete ein SUE (7,1 %). Es traten keine Todesfälle

auf und keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund eines UE ab. Diese Daten zeigen, dass Migalastat allgemein sicher und gut verträglich war.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung war die Studienpopulation mit 15 Patienten äußerst klein, was zwar die Belastbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt hat, jedoch den insgesamt positiven Effekt der Therapie erkennen lässt. Es zeigte sich unter der 12-monatigen Behandlung von Jugendlichen mit Migalastat eine stabile renale und kardiale Funktion, was dem Ziel einer Langzeittherapie entspricht. Die Verbesserung Fabry-typischer Symptome und der Lebensqualität sowie die gute Verträglichkeit belegen den medizinischen Nutzen.

Aufgrund der Einschränkungen aktueller Behandlungsoptionen durch ERT besteht nach wie vor ein Bedarf an Therapieoptionen, um die Krankheit von Anfang an bestmöglich zu kontrollieren und den Krankheitsverlauf bereits frühestmöglich aufzuhalten. Jugendlichen mit Morbus Fabry steht mit Migalastat eine bereits erprobte Therapieoption zur Verfügung, durch die Einschränkungen der ERT, wie z. B. die intravenöse Gabe und die damit verbundenen infusionsbedingten Reaktionen sowie die Immunogenitätsreaktionen, umgangen werden. Die Prognose dieser Patientengruppe kann durch eine frühzeitige Therapie mit Migalastat verbessert werden und unterstützt den Zusatznutzen für Jugendliche. Dieser Zusatznutzen kann jedoch nicht quantifiziert werden.

Gesamtfazit Zusatznutzen

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten für Migalastat bei Patienten mit Morbus Fabry und *amenable* Mutationen im Alter von 12 bis < 16 Jahren ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als nicht quantifizierbar 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 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche (12 – < 16 Jahre) mit bestätigter Morbus Fabry-Diagnose und einer zugrundeliegenden Mutation des <i>GLA</i> -Gens, welche als <i>amenable</i> (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde.	Nicht quantifizierbar
Abkürzung: <i>GLA</i> : Galaktosidase A	

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 4.3.2.2) 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.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V als belegt, da Migalastat zur Behandlung von Morbus Fabry durch die EMA als Orphan Drug eingestuft und zugelassen wurde. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudie maßgeblich. Im Fall der erweiterten Zulassung von Migalastat ist daher die Studie AT1001-020 heranzuziehen.

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.

Gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO sowie § 5 Abs. 6 VerfO ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nicht notwendig.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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 (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in Kraft getreten 3. August 2021. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2568/VerfO_2021-04-01_iK-2021-08-03.pdf.
2. IGWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0; Stand: 05.11.2020. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
3. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
4. European Medicines Agency (EMA) 2021. CHMP extension of indication variation assessment report.
5. Galle, J. 2016. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. *Dtsch Arztebl*, 113, 33-4.
6. Lindberg, M., Brokner, M., Strand, M. F. & Fredriksen, P. M. 2021. Distribution of creatinine and estimated glomerular filtration rate in healthy schoolchildren: The Health Oriented Pedagogical Project (HOPP). *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 81, 244-9.
7. 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.
8. Diaz, A., Zocalo, Y. & Bia, D. 2019. Reference intervals and percentile curves of echocardiographic left ventricular mass, relative wall thickness and ejection fraction in healthy children and adolescents. *Pediatr. Cardiol.*, 40, 283-301.
9. Ries, M., Ramaswami, U., Parini, R., Lindblad, B., Whybra, C., Willers, I., Gal, A. & Beck, M. 2003. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.*, 162, 767-72.
10. Amicus Therapeutics 2021. Studienbericht Stage 2: An Open-label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (aged 12 to < 18 years) with Fabry Disease and Amenable GLA Variants.

11. Benjamin, E. R., Della Valle, M. C., Wu, X., Katz, E., Pruthi, F., Bond, S., Bronfin, B., Williams, H., Yu, J. & Bichet, D. G. 2017. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet. Med.*, 19, 430-8.
12. KDIGO 2013. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3.
13. Tøndel, C., Ramaswami, U., Aakre, K. M., Wijburg, F., Bouwman, M. & Svarstad, E. 2010. Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 25, 1507-13.
14. Wagner, M., Kramer, J., Blohm, E., Verghe, 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.
15. Gerson, A. C., Wentz, A., Abraham, A. G., Mendley, S. R., Hooper, S. R., Butler, R. W., Gipson, D. S., Lande, M. B., Shinnar, S. & Moxey-Mims, M. M. 2010. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics*, 125, e349-e57.
16. Ortiz, A., Oliveira, J. P., Waldek, S., Warnock, D. G., Cianciaruso, B., Wanner, C. & Registry, F. 2008. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 1600-7.
17. Hoffmann, B. & Mayatepek, E. 2009. Morbus Fabry–oft gesehen, selten erkannt. *Deutsches Ärzteblatt*, 106, 440-7.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Ruilope, L. M. & Schmieder, R. E. 2008. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.*, 21, 500-8.
23. Shields, A. L., Lamoureux, R. E., Taylor, F., Barth, J. A., Mulberg, A. E., Kessler, V. & Skuban, N. 2021. FABry Disease Patient-Reported Outcome-GastroIntestinal (FABPRO-GI): A new Fabry disease-specific gastrointestinal outcomes instrument. *Qual. Life Res.*, 1-12.
24. Ramaswami, U., Stull, D. E., Parini, R., Pintos-Morell, G., Whybra, C., Kalkum, G., Rohrbach, M., Raluy-Callado, M., Beck, M. & Chen, W.-H. 2012. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP). *Health and quality of life outcomes*, 10, 1-9.

25. Hoffmann, B. 2006. Effects of enzyme replacement therapy on pain and overall quality of life. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*.
26. National Institute of Mental Health (NIMH) 2021. Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Opicapone https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4247/2017-03-16_AM-RL-XII_Opicapon_D-258_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ataluren https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2252/2015-05-21_AM-RL-XII_Ataluren_2012-01-D-149_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Nintedanib. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-813/2015-06-15-D-156_Nintedanib_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
30. Varni, J. 1998. Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) - Copyright © 1998. All rights reserved.
31. Iannaccone, S. T., Hynan, L. S., Morton, A., Buchanan, R., Limbers, C. A. & Varni, J. W. 2009. The PedsQL™ in pediatric patients with spinal muscular atrophy: feasibility, reliability, and validity of the pediatric quality of life inventory™ generic core scales and neuromuscular module. *Neuromuscul. Disord.*, 19, 805-12.
32. Dunaway, S., Montes, J., Montgomery, M., Battista, V., Koo, B., Marra, J., Darryl, C., Hynan, L. S., Iannaccone, S. T. & Kaufmann, P. 2010. Reliability of telephone administration of the PedsQL™ Generic Quality of Life Inventory™ and Neuromuscular Module™ in spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul. Disord.*, 20, 162-5.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Migalastat. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1505/2016-06-01_Migalastat_D-225_Nutzenbewertung-G-BA.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Migalastat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4076/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_TrG.pdf.
35. clinicaltrials.gov Registereintrag 2018. An Open-label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12 Month Treatment With Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years) With Fabry Disease and Amenable GLA Variants (AT1001-020). NCT03500094. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500094>.
36. EU-CTR Registereintrag 2019. An Open-Label Study Of The Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, And Efficacy Of 12-Month Treatment With Migalastat In Pediatric Subjects (Aged 12 To <18 Years) With Fabry Disease And Amenable GLA Variants

- (AT1001-020). 2017-000146-21. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000146-21/GB>.
37. ICTRP Registereintrag 2018. Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years). *NCT03500094*. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500094>.
38. Amicus Therapeutics 2021. Analysen der mITT-Population.
39. Amicus Therapeutics 2021. Analysen der ITT-Population.
40. Amicus Therapeutics 2021. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA.
41. Amicus Therapeutics 2020. Interim-Studienbericht Stage 1: An Open-label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (aged 12 to < 18 years) with Fabry Disease and Amenable *GLA* Variants.
42. European Medicines Agency (EMA) 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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions ®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	exp Fabry Disease/ or fabry.mp.	8531
#2	(migalastat or galafold or AT1001).mp.	159
#3	1 and 2	114

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	21.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(migalastat or galafold or AT1001):ti,ab,kw	57
#2	fabry:ti,ab,kw	244
#3	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	74
#4	#2 or #3	244
#5	#1 and #4	57

All results	57
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	57
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	21.06.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(migalastat or galafold or AT1001):ti,ab,kw	204
#2	fabry:ti,ab,kw	8969
#3	,Fabry Disease'/exp	8075
#4	#2 or #3	10563
#5	#1 and #4	187

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

Es wurde die gleiche Suche wie für A1 verwendet.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.06.2021
Suchstrategie	migalastat OR galafold OR AT1001
Treffer	43

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.06.2021
Suchstrategie	migalastat OR galafold OR AT1001
Treffer	12

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	16.06.2021
Suchstrategie	migalastat OR galafold OR AT1001
Treffer	65 Einträge für 32 Studien

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

Es wurde die gleiche Suche wie für B1 verwendet.

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

Nummer	Publikation	Ausschlusskriterium
1	Lenders, M., Nordbeck, P., Kurschat, C., Karabul, N., Kaufeld, J., Hennermann, J. B., Patten, M., Cybulla, M., Müntze, J., Üçeyler, N., Liu, D., Das, A. M., Sommer, C., Pogoda, C., Reiermann, S., Duning, T., Gaedeke, J., Stumpfe, K., Blaschke, D., Brand, S. M., Mann, W. A., Kampmann, C., Muschol, N., Canaan-Kühl, S. & Brand, E. 2020. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). Clinical Pharmacology and Therapeutics, 108, 326-37.	A1
2	Warnock, D. G., Bichet, D. G., Holida, M., Goker-Alpan, O., Nicholls, K., Thomas, M., Eyskens, F., Shankar, S., Adera, M., Sitaraman, S., Khanna, R., Flanagan, J. J., Wustman, B. A., Barth, J., Barlow, C., Valenzano, K. J., Lockhart, D. J., Boudes, P. & Johnson, F. K. 2015. Oral migalastat HCl leads to greater systemic exposure and tissue levels of active α -galactosidase A in fabry patients when co-administered with infused agalsidase. PloS one, 10.	A1

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
clinicaltrial.gov					
1	Nct00386165	Safety Study of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386165	A2
2	Nct00386490	Safety of Larazotide Acetate in Healthy Volunteers	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386490	A2
3	Nct00362856	Safety and Tolerability Study of Larazotide Acetate in Celiac Disease Subjects	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362856	A2
4	Nct00492960	Study to Assess the Efficacy of Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492960	A2
5	Nct00620451	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620451	A2

		<i>With Active Celiac Disease</i>			
6	Nct00889473	<i>Study of the Efficacy of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease</i>	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889473	A2
7	Nct03569007	<i>Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Larazotide Acetate for the Relief of CeD Symptoms</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569007	A2
8	Nct01396213	<i>A Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396213	A2
9	Nct02944487	<i>A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Lucerastat (OGT 923) in Healthy Subjects</i>	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944487	A2
10	Nct02944474	<i>A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Lucerastat (CDP923) After Multiple Dosing in Healthy Subjects</i>	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944474	A2
11	Nct00106912	<i>Study to Collect Data on Fabry Disease Patients With Enhanceable Alpha-Galactosidase A Activity</i>	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106912	A2
12	Nct03838237	<i>Effect of Migalastat on Cardiac Involvement in Fabry Disease</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838237	A1

13	Nct03683966	<i>MigALastat Therapy Adherence Among FABRY Patients: A Prospective Multicentral Observational Study</i>	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683966	A1
14	Nct02930655	<i>A Study to Assess the Safety and Tolerability of Lucerastat in Subjects With Fabry Disease</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930655	A2
15	Nct03737214	<i>A Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lucerastat in Adult Subjects With Fabry Disease</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737214	A2
16	Nct03380455	<i>Effect of Cimetidine on the Pharmacokinetics of Lucerastat in Healthy Subjects</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380455	A2
17	Nct03425539	<i>Efficacy and Safety of Lucerastat Oral Monotherapy in Adult Subjects With Fabry Disease</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425539	A2
18	Nct03832452	<i>A Study in Healthy Subjects to Investigate Whether Administration of Lucerastat Can Affect Normal Heart Function</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832452	A2
19	Nct03135197	<i>German Observational Multicenter Study of Patients With Fabry Disease Under Chaperone Therapy With Migalastat-HCl</i>	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135197	A1
20	Nct04602364	<i>French Prospective, Observational Cohort Study of</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602364	A1

		<i>Patients With Fabry Disease Treated With Migalastat</i>			
21	Nct01476163	<i>Physician Initiated Expanded Access Request for Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476163	A1
22	Nct00304512	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304512	A1
23	Nct00283933	<i>A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283933	A1
24	Nct00283959	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283959	A1
25	Nct00214500	<i>A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214500	A1
26	Nct00526071	<i>Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a</i>	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526071	A1

		<i>Previous AT1001 Study</i>			
27	Nct00925301	<i>Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease</i>	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925301	A1
28	Nct01730469	<i>Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730469	A1
29	Nct01730482	<i>A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014)</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730482	A1
30	Nct01853852	<i>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</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853852	A1
31	Nct01458119	<i>Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458119	A1
32	Nct01196871	<i>Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196871	A1

		<i>Participants With Fabry Disease</i>			
33	Nct01218659	<i>Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218659	A1
34	Nct01489995	<i>Migalastat Food Effect Study</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489995	A1
35	Nct02082327	<i>A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082327	A1
36	Nct02194985	<i>Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194985	A1
37	Nct03500094	<i>Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years)</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500094	A5
38	Nct04049760	<i>Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged >12 Years) With Fabry Disease</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049760	A5
39	Nct04252066	<i>A Global Prospective Observational Study of Women With Fabry Disease and Their Infants During</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252066	A1

		<i>Pregnancy and Breastfeeding</i>			
40	Nct04020055	<i>A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04020055	A1
41	Nct03949920	<i>A Study of Migalastat in Fabry Disease</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949920	A1
42	Nct04639999	<i>Impact of Migalastat TheRApy on CaRdiac Function in patiEnts With Fabry's Cardiomyopathy (MIRACRE-Fabry Trial)</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639999	A1
43	Nct04804566	<i>Understanding Fabry Disease Therapy Choices Through the Eyes of the Patients</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804566	A5
EU-CTR					
1	2005-004384-33	<i>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</i>	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004384-33	A1
2	2006-000181-36	<i>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</i>	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000181-36	A1

3	2007-001838-13	<i>Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety Tolerability and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease</i>	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001838-13	A1
4	2009-013459-31	<i>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</i>	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013459-31	A1
5	2010-022709-16	<i>An Open-Label Phase 2a Study to Investigate Drug-Drug Interactions between At1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Subjects with Fabry Disease</i>	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022709-16	A1
6	2010-022636-37	<i>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</i>	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022636-37	A5
7	2011-004800-40	<i>An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and</i>	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra	A1

		<i>Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease</i>		<u>ct_number:2011-004800-40</u>	
8	2014-002701-38	<i>An Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in subjects with Fabry Disease</i>	2014	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2014-002701-38</u>	A1
9	2018-001133-40	<i>An Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Migalastat HCl in Fabry Subjects with Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment</i>	2020	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2018-001133-40</u>	A5
10	2017-000146-21	<i>An Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-Month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years) with Fabry Disease and Amenable GLA variants</i>	2019	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2017-000146-21</u>	A5
11	2019-000222-21	<i>A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Subjects > 12 Years of Age with Fabry Disease and</i>	2020	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-000222-21</u>	A5

		<i>Amenable Gla Variants</i>			
12	2019-000065-20	<i>A randomized, open-label, active comparator, 2-arm, prospective study to assess the glycosphingolipid clearance and clinical effects of switching to agalsidase beta (Fabrazyme®) versus continuing on migalastat (Galafold®) in male patients with classic Fabry disease</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000065-20	A5
ICTRP					
1	Euctr2019-000065-20-No	<i>To assess the glycosphingolipid clearance and clinical benefits of agalsidase beta in male patients with classic Fabry disease switching from migalastat</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000065-20	A5
2	Euctr2006-000181-36-Gb	<i>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</i>	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000181-36	A1
3	Euctr2007-001838-13-Gb	<i>Long-term safety study of AT1001 in people with Fabry disease</i>	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001838-13	A1

4	Nct00620451	<i>Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects With Active Celiac Disease</i>	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00620451	A2
5	Nct03838237	<i>Effect of Migalastat on Cardiac Involvement in Fabry Disease</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03838237	A1
6	Nct03683966	<i>MigALastat Therapy Adherence Among FABRY Patients: A Prospective Multicentral Observational Study</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03683966	A1
7	Nct03135197	<i>German Observational Multicenter Study of Patients With Fabry Disease Under Chaperone Therapy With Migalastat-HCl.</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135197	A1
8	Nct04602364	<i>French Prospective, Observational Cohort Study of Patients With Fabry Disease Treated With Migalastat</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602364	A1
9	Nct00214500	<i>A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00214500	A1
10	Euctr2005-004384-33-Gb	<i>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</i>	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004384-33	A1

		<i>study of AT1001 in Fabry Disease</i>			
11	Nct00283959	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283959	A1
12	Nct00283933	<i>A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283933	A1
13	Nct00304512	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00304512	A1
14	Nct00526071	<i>Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study</i>	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00526071	A1
15	Euctr2008-000415-14-Es	<i>Ensayo de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para el tratamiento de la enfermedad celíaca activa con AT-1001</i>	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000415-14	A2
16	Nct00925301	<i>Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in</i>	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00925301	A1

		<i>Patients With Fabry Disease</i>			
17	Nct01218659	<i>Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease</i>	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01218659	A1
18	Nct01196871	<i>Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Participants With Fabry Disease</i>	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01196871	A1
19	Nct01853852	<i>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</i>	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01853852	A1
20	Nct01476163	<i>Physician Initiated Expanded Access Request for Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease</i>	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01476163	A1
21	Nct01489995	<i>Migalastat Food Effect Study</i>	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489995	A1
22	Nct01458119	<i>Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat</i>	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01458119	A1
23	Nct01730482	<i>A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat</i>	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730482	A1

		<i>Hydrochloride (AT1001-014)</i>			
24	Nct01730469	<i>Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function</i>	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730469	A1
25	Nct02082327	<i>A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers</i>	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082327	A1
26	Nct02194985	<i>Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194985	A1
27	Nct03500094	<i>Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to 18 Years)</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500094	A5
28	Nct04049760	<i>Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 Years) With Fabry Disease</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04049760	A7
29	Nct04020055	<i>A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04020055	A1

30	Nct04252066	<i>A Global Prospective Observational Study of Women With Fabry Disease and Their Infants During Pregnancy and Breastfeeding</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252066	A1
31	Nct03949920	<i>A Study of Migalastat in Fabry Disease</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03949920	A1
32	Nct04639999	<i>Impact of Migalastat TheRApy on CaRdiac Function in patiEnts With Fabry's Cardiomyopathy (MIRACRE-Fabry Trial)</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639999	A1

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
clinicaltrial.gov					
1	Nct00386165	<i>Safety Study of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease</i>	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386165	A2
2	Nct00386490	<i>Safety of Larazotide Acetate in Healthy Volunteers</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386490	A2

3	Nct00362856	<i>Safety and Tolerability Study of Larazotide Acetate in Celiac Disease Subjects</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362856	A2
4	Nct00492960	<i>Study to Assess the Efficacy of Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease</i>	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492960	A2
5	Nct00620451	<i>Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects With Active Celiac Disease</i>	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620451	A2
6	Nct00889473	<i>Study of the Efficacy of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease</i>	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889473	A2
7	Nct03569007	<i>Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Larazotide Acetate for the Relief of CeD Symptoms</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569007	A2
8	Nct01396213	<i>A Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396213	A2
9	Nct02944487	<i>A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Lucerastat (OGT 923) in Healthy Subjects</i>	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944487	A2
10	Nct02944474	<i>A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Lucerastat (CDP923) After</i>	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944474	A2

		<i>Multiple Dosing in Healthy Subjects</i>			
11	Nct00106912	<i>Study to Collect Data on Fabry Disease Patients With Enhanceable Alpha-Galactosidase A Activity</i>	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106912	A2
12	Nct03838237	<i>Effect of Migalastat on Cardiac Involvement in Fabry Disease</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838237	A1
13	Nct03683966	<i>MigALastat Therapy Adherence Among FABRY Patients: A Prospective Multicentral Observational Study</i>	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683966	A1
14	Nct02930655	<i>A Study to Assess the Safety and Tolerability of Lucerastat in Subjects With Fabry Disease</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930655	A2
15	Nct03737214	<i>A Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lucerastat in Adult Subjects With Fabry Disease</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737214	A2
16	Nct03380455	<i>Effect of Cimetidine on the Pharmacokinetics of Lucerastat in Healthy Subjects</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380455	A2
17	Nct03425539	<i>Efficacy and Safety of Lucerastat Oral Monotherapy in Adult Subjects With Fabry Disease</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425539	A2
18	Nct03832452	<i>A Study in Healthy Subjects to Investigate Whether Administration of</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832452	A2

		<i>Lucerastat Can Affect Normal Heart Function</i>			
19	Nct03135197	<i>German Observational Multicenter Study of Patients With Fabry Disease Under Chaperone Therapy With Migalastat-HCl</i>	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135197	A1
20	Nct04602364	<i>French Prospective, Observational Cohort Study of Patients With Fabry Disease Treated With Migalastat</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602364	A1
21	Nct01476163	<i>Physician Initiated Expanded Access Request for Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476163	A1
22	Nct00304512	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304512	A1
23	Nct00283933	<i>A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283933	A1
24	Nct00283959	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283959	A1

		<i>Participants With Fabry Disease</i>			
25	Nct00214500	<i>A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214500	A1
26	Nct00526071	<i>Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study</i>	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526071	A1
27	Nct00925301	<i>Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease</i>	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925301	A1
28	Nct01730469	<i>Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730469	A1
29	Nct01730482	<i>A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014)</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730482	A1
30	Nct01853852	<i>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</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853852	A1

		<i>GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects</i>			
31	Nct01458119	<i>Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458119	A1
32	Nct01196871	<i>Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Participants With Fabry Disease</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196871	A1
33	Nct01218659	<i>Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218659	A1
34	Nct01489995	<i>Migalastat Food Effect Study</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489995	A1
35	Nct02082327	<i>A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082327	A1
36	Nct02194985	<i>Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194985	A1
37	Nct03500094	<i>Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years)</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500094	eingeschlossen AT1001-020

38	Nct04049760	<i>Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged >12 Years) With Fabry Disease</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049760	A8
39	Nct04252066	<i>A Global Prospective Observational Study of Women With Fabry Disease and Their Infants During Pregnancy and Breastfeeding</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252066	A1
40	Nct04020055	<i>A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04020055	A1
41	Nct03949920	<i>A Study of Migalastat in Fabry Disease</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949920	A1
42	Nct04639999	<i>Impact of Migalastat TheRApy on CaRdiac Function in patiEnts With Fabry's Cardiomyopathy (MIRACRE-Fabry Trial)</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639999	A1
43	Nct04804566	<i>Understanding Fabry Disease Therapy Choices Through the Eyes of the Patients</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804566	A5
EU-CTR					
1	2005-004384-33	<i>A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in</i>	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2005-004384-33	A1

		<i>Patients with Fabry Disease</i>			
2	2006-000181-36	<i>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</i>	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000181-36	A1
3	2007-001838-13	<i>Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety Tolerability and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease</i>	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001838-13	A1
4	2009-013459-31	<i>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</i>	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013459-31	A1
5	2010-022709-16	<i>An Open-Label Phase 2a Study to Investigate Drug-Drug Interactions between At1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Subjects with Fabry Disease</i>	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022709-16	A1
6	2010-022636-37	<i>A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of At1001 and</i>	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra	A1

		<i>Enzyme Replacement Therapy (Ert) in Patients with Fabry Disease and At1001-Responsive Gla Mutations, Who Were Previously treated with ERT</i>		<u>ct_number:2010-022636-37</u>	
7	2011-004800-40	<i>An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease</i>	2012	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004800-40</u>	A1
8	2014-002701-38	<i>An Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in subjects with Fabry Disease</i>	2014	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002701-38</u>	A1
9	2018-001133-40	<i>An Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Migalastat HCl in Fabry Subjects with Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment</i>	2020	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001133-40</u>	A1
10	2017-000146-21	<i>An Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-Month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years) with Fabry Disease and</i>	2019	<u>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000146-21</u>	eingeschlossen AT1001-020

		<i>Amenable GLA variants</i>			
11	2019-000222-21	<i>A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Subjects > 12 Years of Age with Fabry Disease and Amenable Gla Variants</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-000222-21	A8
12	2019-000065-20	<i>A randomized, open-label, active comparator, 2-arm, prospective study to assess the glycosphingolipid clearance and clinical effects of switching to agalsidase beta (Fabrazyme®) versus continuing on migalastat (Galafold®) in male patients with classic Fabry disease</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-000065-20	A1
ICTRP					
1	Euctr2019-000065-20-No	<i>To assess the glycosphingolipid clearance and clinical benefits of agalsidase beta in male patients with classic Fabry disease switching from migalastat</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-000065-20	A1
2	Euctr2006-000181-36-Gb	<i>A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients</i>	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2006-000181-36	A1

		<i>with Fabry Disease - Phase 2 Study of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease</i>			
3	Euctr2007-001838-13-Gb	<i>Long-term safety study of AT1001 in people with Fabry disease</i>	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001838-13	A1
4	Nct00620451	<i>Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects With Active Celiac Disease</i>	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00620451	A2
5	Nct03838237	<i>Effect of Migalastat on Cardiac Involvement in Fabry Disease</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03838237	A1
6	Nct03683966	<i>MigALastat Therapy Adherence Among FABRY Patients: A Prospective Multicentral Observational Study</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03683966	A1
7	Nct03135197	<i>German Observational Multicenter Study of Patients With Fabry Disease Under Chaperone Therapy With Migalastat-HCl.</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135197	A1
8	Nct04602364	<i>French Prospective, Observational Cohort Study of Patients With Fabry Disease Treated With Migalastat</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602364	A1
9	Nct00214500	<i>A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in</i>	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00214500	A1

		<i>Participants With Fabry Disease</i>			
10	Euctr2005-004384-33-Gb	<i>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</i>	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004384-33	A1
11	Nct00283959	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283959	A1
12	Nct00283933	<i>A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283933	A1
13	Nct00304512	<i>A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease</i>	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00304512	A1
14	Nct00526071	<i>Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study</i>	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00526071	A1

15	Euctr2008-000415-14-Es	<i>Ensayo de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para el tratamiento de la enfermedad celíaca activa con AT-1001</i>	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000415-14	A2
16	Nct00925301	<i>Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease</i>	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00925301	A1
17	Nct01218659	<i>Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease</i>	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01218659	A1
18	Nct01196871	<i>Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Participants With Fabry Disease</i>	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01196871	A1
19	Nct01853852	<i>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</i>	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01853852	A1
20	Nct01476163	<i>Physician Initiated Expanded Access Request for Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease</i>	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01476163	A1

21	Nct01489995	<i>Migalastat Food Effect Study</i>	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489995	A1
22	Nct01458119	<i>Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat</i>	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01458119	A1
23	Nct01730482	<i>A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014)</i>	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730482	A1
24	Nct01730469	<i>Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function</i>	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730469	A1
25	Nct02082327	<i>A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers</i>	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082327	A1
26	Nct02194985	<i>Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194985	A1
27	Nct03500094	<i>Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to 18 Years)</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500094	eingeschlossen AT1001-020
28	Nct04049760	<i>Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04049760	A8

		<i>(Aged 12 Years) With Fabry Disease</i>			
29	Nct04020055	<i>A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04020055	A1
30	Nct04252066	<i>A Global Prospective Observational Study of Women With Fabry Disease and Their Infants During Pregnancy and Breastfeeding</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252066	A1
31	Nct03949920	<i>A Study of Migalastat in Fabry Disease</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03949920	A1
32	Nct04639999	<i>Impact of Migalastat TheRApy on CaRdiac Function in patiEnts With Fabry's Cardiomyopathy (MIRACRE-Fabry Trial)</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639999	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 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 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AT1001-020

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Studienorte 5 Studienzentren in den Vereinigten Staaten und in Großbritannien Zuordnungsmethode der Probanden zu den Behandlungsgruppen Stage 1: Die Probanden wurden zufällig 1:1:1 zu einer der 3 PK-Untersuchungsgruppen eingeteilt. Stage 2: offene, einarmige Studienphase Probanden Pädiatrische Patienten im Alter von 12 – < 18 Jahren mit mindestens 45 kg (99 Pfund) Körpergewicht, die an Morbus Fabry mit einer <i>amenable GLA</i>-Mutation leiden. Die Patienten waren entweder ERT-naiv oder haben eine ERT-Behandlung mindestens 14 Tage vor dem Screening beendet. Einschlusskriterien Patienten hatten alle folgenden Kriterien zu erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Patient hat einen Elternteil oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person, die bereit und in der Lage ist, eine schriftliche Einverständniserklärung und Genehmigung zur Verwendung und Offenlegung persönlicher Gesundheitsinformationen oder forschungsbezogener Gesundheitsinformationen zu erteilen, und der Patient selbst erteilt seine Einwilligung nach Aufklärung 2. Männliche oder weibliche mit Morbus Fabry diagnostizierte Patienten, die zu Baseline zwischen 12 und < 18 Jahre alt waren und die nach Ansicht des Prüfarztes hinsichtlich ihres Zustandes von einer Behandlung profitieren könnten 3. Patienten mit einer bestätigten <i>amenable GLA</i>-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat im Migalastat Amenability-Assay gezeigt werden konnte 4. ≥ 45 kg Körpergewicht (99 Pfund) beim Screening 5. Therapienaiv oder Abbruch der ERT-Behandlung mindestens 14 Tage vor dem Screening 6. mindestens eine Komplikation (z. B. abweichende Laborwerte und/oder Symptome) von Morbus Fabry, zum Beispiel: a. Hornhauttrübung (Cornea verticillata) b. neuropathischer Schmerz und/oder Akroparästhesien und/oder akute Krisen, die anhaltend sind oder sich mindestens zweimal in den letzten 3 Monaten oder länger wiederholt oder ein Schmerzmanagement erfordert haben c. Morbus Fabry-bezogene gastrointestinale Anzeichen und Symptome (z. B. Durchfall,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bauchschmerzen), anhaltend oder in den letzten 3 Monaten oder länger mindestens zweimal wiederkehrend d. Hypohidrose (über mindestens 3 Monate) e. LVMi über dem Normalbereich bezogen auf Alter und Geschlecht f. Rhythmus- und/oder Leitungsstörung, zum Beispiel: - Episoden von Tachykardie oder Bradykardie, - Arrhythmie oder - abnormales PR-, QRS- oder QT-Intervall g. reduzierte eGFR (nach der Schwartz-Formel) in Bezug auf Alter und Geschlecht oder Hyperfiltration ($> 135 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) h. Proteinurie oder Albuminurie im Spoturin (vorzugsweise am frühen Morgen) oder wie vom Prüfarzt bestimmt (basierend auf den Messwerten lokaler Labore, die in der Krankenakte dokumentiert wurden) i. Plasma-Lyso-Gb3-Spiegel über dem Normalwert (basierend auf den Messwerten lokaler Labore, die in der Krankenakte dokumentiert wurden) j. Schwerhörigkeit und/oder Tinnitus 7. Fähigkeit, Kapseln zu schlucken 8. Bei reproduktivem Potenzial bedarf es einer Einwilligung, medizinisch anerkannte Verhütungsmethoden während der gesamten Studiendauer und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden Ausschlusskriterien Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 2. Fortgeschrittene Nierenerkrankung, die eine Dialyse oder eine Nierentransplantation erforderlich macht 3. Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Migalastat (inkl. Hilfsstoffen) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol) in der Vorgeschichte 4. Patienten, die eine Gentherapie erhalten haben oder während der Studiendauer mit dem Beginn einer Gentherapie rechnen 5. Patienten, die eine Behandlung mit Glyset (Miglitol) oder Zavesca (Miglustat) innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening oder während der Studie benötigen 6. Patienten, die eine Behandlung mit Replagal (Agalsidase Alfa) oder Fabrazyme (Agalsidase Beta) innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Screening oder während der Studie benötigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Patienten, die ein Prüf-/ Studienmedikament, Biologikum oder Medizinprodukt jeglicher Art innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening erhielten 8. Patienten, die eine weitere Erkrankung aufweisen oder deren Zustand bei Screening oder zu Baseline die Erfüllung der Protokollanforderungen gefährden oder die nach Ansicht des Prüfarztes einem inakzeptablen Risiko ausgesetzt wären, wenn sie an der Studie teilnehmen 9. Schwangere oder stillende Patientinnen oder Patientinnen, die innerhalb des Studienzeitraums planen schwanger zu werden 10. Der Patient, ein Elternteil oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person ist nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage, die Studienanforderungen einzuhalten Hinweis: Eine gesetzlich bevollmächtigte Person bezeichnet eine natürliche oder gerichtliche oder andere nach geltendem Recht befugte Stelle, die im Namen eines potenziellen Probanden zustimmt
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Eine 150 mg-Migalastat-Kapsel wurde während der Studie jeden zweiten Tag mit Wasser eingenommen. Auswahl der Dosis in der Studie: Das Dosierungsschema von Migalastat-HCl, das zur Bewertung bei 12 – < 18-Jährigen mit Morbus Fabry mit einer <i>amenable</i> Mutation vorgeschlagen wird, ist das Gleiche wie für Erwachsene. Es wird durch die Ergebnisse des Simulationsmodells der Pharmakokinetikpopulation unterstützt, das vom Körpergewicht von Erwachsenen abgeleitet wird (Migalastat-Simulationskurzbericht von Migalastat bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Fabry, 20. Oktober 2016). Die vorgeschlagene Dosis ist eine Hartkapsel á 123 mg (entspricht 150 mg Migalastat-HCl) jeden zweiten Tag für Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg (99 Pfund). Auswahl und Zeitpunkt der Dosis für jeden Patienten: Die Patienten wurden angehalten, das Medikament jeden zweiten Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen. Datum und Zeitpunkt jeder Einnahme von Migalastat wurden in das Dosis-Tagebuch eingetragen, das in der Dosiermappe ihres Studienmedikaments bereitgestellt wurde. Das Studienmedikament sollte nicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Wenn die Einnahme einer Kapsel vergessen wurde, sollte diese nur innerhalb der nächsten 12 Stunden nach der regulären Einnahme nachgeholt werden. Wenn bereits mehr als 12 Stunden vergangen waren, sollte die nächste Einnahme erst wieder zum nächsten geplanten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt erfolgen, die sich an der Einnahme an jedem zweiten Tag orientiert. Die Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme des Studienmedikaments nichts essen. Wasser durfte während dieser Zeit zu sich genommen werden.
5	Studienziel	<u>Stage 1:</u> Die Primärziele von Stage 1 waren die folgenden: • Die Charakterisierung der PK von Migalastat bei Jugendlichen mit Morbus Fabry und die Validierung der Extrapolation der Migalastat-Plasmaexposition bei Erwachsenen auf Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 45 kg bei einer Einnahme von einer 150 mg-Migalastat HCl-Kapsel jeden zweiten Tag • Die Sicherheitsbewertung einer Migalastat-Behandlung bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine <i>amenable</i> Mutation aufweisen <u>Stage 2:</u> Das Primärziel von Stage 2 war das folgende: • Die Sicherheitsbewertung einer Migalastat-Behandlung bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine <i>amenable</i> Mutation aufweisen Die Sekundärziele von Stage 2 waren die folgenden: • Die Charakterisierung der PD von Migalastat bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine <i>amenable</i> Mutation aufweisen • Die Wirksamkeitsbewertung von Migalastat bei Jugendlichen mit Morbus Fabry, die eine <i>amenable</i> Mutation aufweisen • Die Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Migalastat und dem Ansprechen
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<u>Stage 2:</u> Wirksamkeitsendpunkte: • Veränderung der eGFR nach 3, 6, 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline • Veränderung der Urinprotein- und -albuminspiegel nach 3, 6, 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline • Veränderung des LVMi und anderen ECHO-Parametern nach 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline • Veränderung von gastrointestinalen Anzeichen und Symptomen und Schmerzen nach 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline, gemessen anhand von e-Tagebuch-Einträgen (FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical trials [24-hour Version]) • Mittelwert im PGI-C nach 3, 6 und 12 Monaten bzw. ET • Veränderung im FPHPQ nach 12 Monaten bzw. ET

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gegenüber Baseline • Veränderung im PedsQL™ nach 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline PD Endpunkte: • Veränderung des Plasma-Lyso-Gb3-Spiegels nach 3, 6 und 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline Sicherheits-Endpunkte: • Inzidenz UE und SUE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen • Veränderung von Laborwerten im Verlauf gegenüber Baseline • Veränderung von Vitalzeichen im Verlauf gegenüber Baseline • Veränderung von Ergebnissen der körperlichen Untersuchung im Verlauf gegenüber Baseline • Veränderung des Körpergewichts und der Körpergröße im Verlauf gegenüber Baseline • Veränderung im 12-Kanal-EKG im Verlauf gegenüber Baseline • Veränderung der ECHO-Parameter nach 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline • Veränderung des Tanner-Stadiums nach 12 Monaten bzw. ET gegenüber Baseline • Einnahme von Begleitmedikamenten
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Etwa 20 Patienten waren für die Aufnahme in dieser Studie weltweit geplant. Ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis wurde angestrebt. Für eine Subgruppenanalyse am Ende von Stage 1 sollten mindestens 7 bis 10 der Patienten im Alter zwischen 12 und < 16 Jahre sein. <u>Stage 1</u> Interimsanalyse: 31. Januar 2020 9 jugendliche Patienten Eine Interimsanalyse wurde für die Sicherheits- und PK-Analysedaten der Stage 1 durchgeführt. PK-Analysen: Diese Interimsanalyse war für 9 Jugendliche zwischen 12 und < 16 Jahre geplant. <u>Stage 2</u> Finale Datenanalyse: 19. März 2021 22 jugendliche Patienten Eine Datenanalyse wurde für die Sicherheits-, PD- und Wirksamkeitsdaten der Stage 2 durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Alle Patienten dieser Studie erhielten Migalastat. Es wurde keine Randomisierung der Behandlung vorgenommen. Die Probenentnahme für PK in Stage 1 wurde wie unten randomisiert vorgenommen. Table 1. Sparse Pharmacokinetic Sampling <table><tr><th rowspan="2">PK Sampling Group^a</th><th colspan="4">Time Post-dose</th></tr><tr><th>Sample 1</th><th>Sample 2</th><th>Sample 3</th><th>Sample 4</th></tr><tr><td>1</td><td>1 hour (h) to 1h 15 minutes (min)</td><td>1h 30min to 2h</td><td>5h to 5h 30min</td><td>6h 30min to 7h</td></tr><tr><td>2</td><td>1h to 1h 15min</td><td>2h 45min to 3h 15min</td><td>5h 15min to 5h 45min</td><td>10h 45min to 11h 15min</td></tr><tr><td>3</td><td>3h 15min to 3h 45min</td><td>3h 45min^b to 4h 15min</td><td>8h 15min to 8h 45min</td><td>8h 45min^b to 9h 15min</td></tr></table> ^a Sample should NOT be taken at the same time as the previous sample. Samples should be taken approximately 15 minutes apart at a minimum. Die Patienten wurden zufällig 1:1:1 zu einer der 3 PK-Gruppen mittels Interactive Response Technology (IRT) zugeordnet.	PK Sampling Group ^a	Time Post-dose				Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	1	1 hour (h) to 1h 15 minutes (min)	1h 30min to 2h	5h to 5h 30min	6h 30min to 7h	2	1h to 1h 15min	2h 45min to 3h 15min	5h 15min to 5h 45min	10h 45min to 11h 15min	3	3h 15min to 3h 45min	3h 45min ^b to 4h 15min	8h 15min to 8h 45min	8h 45min ^b to 9h 15min
PK Sampling Group ^a	Time Post-dose																									
	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4																						
1	1 hour (h) to 1h 15 minutes (min)	1h 30min to 2h	5h to 5h 30min	6h 30min to 7h																						
2	1h to 1h 15min	2h 45min to 3h 15min	5h 15min to 5h 45min	10h 45min to 11h 15min																						
3	3h 15min to 3h 45min	3h 45min ^b to 4h 15min	8h 15min to 8h 45min	8h 45min ^b to 9h 15min																						
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine einarmige, offene Studie handelt.																								
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer																								
11	Statistische Methoden	-30 to -14 Days 1 Month (4 weeks) 11 Months 30 Days Screening: Genotyping Stage 1: Safety/PK Stage 2: Safety/PD/Efficacy Follow-up: Safety Allgemeine statistische Methoden: Die Sicherheits-Daten wurden unter Verwendung deskriptiver Statistiken und/oder Antworthäufigkeiten zusammengefasst. Für numerische Daten umfasste die deskriptive Statistik die Patientenanzahl mit fehlenden Daten (n), M, SD, Median, Min und Max. Für kategorische Daten wurden deskriptive Statistiken hinsichtlich Häufigkeit und Verhältnis (oder Prozentsätze) basierend auf der vorliegenden Probandenanzahl kategorisiert. Die Anzahl für die Kategorien „Fehlend“, „Unbekannt“ oder „Nicht zutreffend“ wurden entsprechend angegeben, die Prozentsätze wurden jedoch nicht angegeben. Bei UEs wurde das teilweise fehlende Datum des Studienstarts nur zur Bestimmung des Zusammenhanges mit der Behandlung imputiert. Es wurde keine weitere Imputation fehlender Daten durchgeführt. Intention-to-treat (ITT)-Population: Die ITT-Population beinhaltet alle eingeschlossenen Patienten. In allen Wirksamkeitsanalysen wird die ITT-Population herangezogen. Pharmakokinetische Population: Die PK-Population der Stage 1 beinhaltet alle Patienten, die einen vollständigen Satz PK-Proben eines einzelnen																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																										
		Tages zwischen Tag 15 und Tag 30 (steady state) von Stage 1 haben. Die endgültige PK-Population umfasst alle Patienten mit mindestens einer quantifizierbaren Konzentration, einem bekannten Körpergewicht und eGFR Daten. Alle finalen PK-Analysen wurden unter Verwendung der finalen PK-Population durchgeführt. Safety-Population: Die Safety-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder eine Teildosis des Studienmedikaments erhalten haben und deren Daten der Plasmakonzentration in Stage 1 zur Verfügung standen. Alle Sicherheits- und PD-Analysen wurden mit der Safety-Population durchgeführt.																																										
Resultate																																												
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<u>Stage 1</u> <table> <tr> <th>Parameter</th><th>Statistik</th><th>Gesamt</th></tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten in der Safety-Population</td><td>N</td><td>9</td></tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten in der PK-Population</td><td>N</td><td>9</td></tr> <tr> <td>Patienten, die nach Stage 1 aus der Studie ausgeschiedenen sind</td><td>n (%)</td><td>2 (22,2)</td></tr> <tr> <td>Patienten, die nach Data cut-off weiterhin teilnahmen</td><td>n (%)</td><td>7 (77,8)</td></tr> <tr> <td>Patienten, die die Studie abbrachen</td><td>n (%)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Gründe für Studienabbruch</td><td></td><td>n.a.</td></tr> </table> <u>Stage 2</u> <table> <tr> <th>Parameter</th><th>Statistik</th><th>Gesamt</th></tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten in der ITT-Population^a</td><td>N</td><td>22</td></tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten, die kein Studienmedikament erhielten</td><td>N</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten in der Safety-Population^b</td><td>N</td><td>21</td></tr> <tr> <td>Anzahl der Patienten in der PK-Population^c</td><td>N</td><td>20</td></tr> <tr> <td>Patienten, die die Studie beendeten</td><td>n (%)</td><td>19 (86,4)</td></tr> <tr> <td>Patienten, die die Studie</td><td>n (%)</td><td>3 (13,6)</td></tr> </table>	Parameter	Statistik	Gesamt	Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	9	Anzahl der Patienten in der PK-Population	N	9	Patienten, die nach Stage 1 aus der Studie ausgeschiedenen sind	n (%)	2 (22,2)	Patienten, die nach Data cut-off weiterhin teilnahmen	n (%)	7 (77,8)	Patienten, die die Studie abbrachen	n (%)	0	Gründe für Studienabbruch		n.a.	Parameter	Statistik	Gesamt	Anzahl der Patienten in der ITT-Population ^a	N	22	Anzahl der Patienten, die kein Studienmedikament erhielten	N	1	Anzahl der Patienten in der Safety-Population ^b	N	21	Anzahl der Patienten in der PK-Population ^c	N	20	Patienten, die die Studie beendeten	n (%)	19 (86,4)	Patienten, die die Studie	n (%)	3 (13,6)
Parameter	Statistik	Gesamt																																										
Anzahl der Patienten in der Safety-Population	N	9																																										
Anzahl der Patienten in der PK-Population	N	9																																										
Patienten, die nach Stage 1 aus der Studie ausgeschiedenen sind	n (%)	2 (22,2)																																										
Patienten, die nach Data cut-off weiterhin teilnahmen	n (%)	7 (77,8)																																										
Patienten, die die Studie abbrachen	n (%)	0																																										
Gründe für Studienabbruch		n.a.																																										
Parameter	Statistik	Gesamt																																										
Anzahl der Patienten in der ITT-Population ^a	N	22																																										
Anzahl der Patienten, die kein Studienmedikament erhielten	N	1																																										
Anzahl der Patienten in der Safety-Population ^b	N	21																																										
Anzahl der Patienten in der PK-Population ^c	N	20																																										
Patienten, die die Studie beendeten	n (%)	19 (86,4)																																										
Patienten, die die Studie	n (%)	3 (13,6)																																										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		abbrachen		
		Gründe für Studienabbruch:		
		Patientenentscheidung	n (%)	1 (4,5)
		Elternentscheidung (oder bevollmächtigte Person)	n (%)	1 (4,5)
		Kein Follow-up	n (%)	1 (4,5)
		^a ITT besteht aus allen eingeschlossenen Patienten ^b Safety-Population besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teil-Dosis des Studienmedikaments erhalten haben ^c PK-Population besteht aus allen Patienten, die mindestens eine quantifizierbare Konzentration zumindest einmal aufwiesen und von denen das Körpergewicht sowie eGFR-Werte vorlagen		
13	Rekrutierung	<u>Stage 1</u> Erster eingeschlossener Patient: 27. August 2018 Data Cut Off Interims-CSR: 31. Januar 2020 <u>Stage 2</u> Erster eingeschlossener Patient: 27. September 2018 Data Cut Off Final CSR: 19. März 2021		
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.		
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<u>Stage 1</u> Insgesamt nahmen 9 Patienten zwischen 12 und < 16 Jahren an der Studie AT1001-020 teil, erhielten das Studienmedikament und schlossen Stage 1 der Studie mit Daten zur PK ab. Diese umfassen die Safety- und PK-Populationen für die Interimsanalyse. <u>Stage 2</u> Insgesamt nahmen 22 Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren an der Studie AT1001-020 teil, erhielten das Studienmedikament und schlossen Stage 2 der Studie mit PD-, Wirksamkeits- und Safety-Daten ab. Es wurde zusätzlich eine mITT ausgewertet. Diese umfasste 15 Patienten im Alter von 12 bis <16 Jahren.		
a: nach TREND 2004. Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; e-Tagebuch: elektronisches Tagebuch; EKG: Elektrokardiogramm; ERT: Enzyersatztherapie; ET: Early Termination; FABPRO-GI: Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24-hour Version); FPHPQ: Fabry-Specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; GLA: Galaktosidase A; HCl: Hydrochlorid; IRT: interactive response technology; ITT: Intention to treat;				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	LVMi: linksventrikulärer Massenindex; Lyso-Gb3: Globotriaosylsphingosin; M: Mittelwert; Max: Maximum; Min: Minimum; PD: Pharmakodynamik; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PK: Pharmakokinetik; PR-Intervall: Abstand im EKG zwischen dem Beginn der P-Welle und dem Beginn des QRS-Komplexes, im angelsächsischen Sprachraum anstelle des Begriff PQ-Zeit; QRS-Intervall: Kurvenbestandteil des EKG, besteht aus einer negativen Q-Zacke, einer positiven hohen R-Zacke, einer kleinen negativen S-Zacke; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

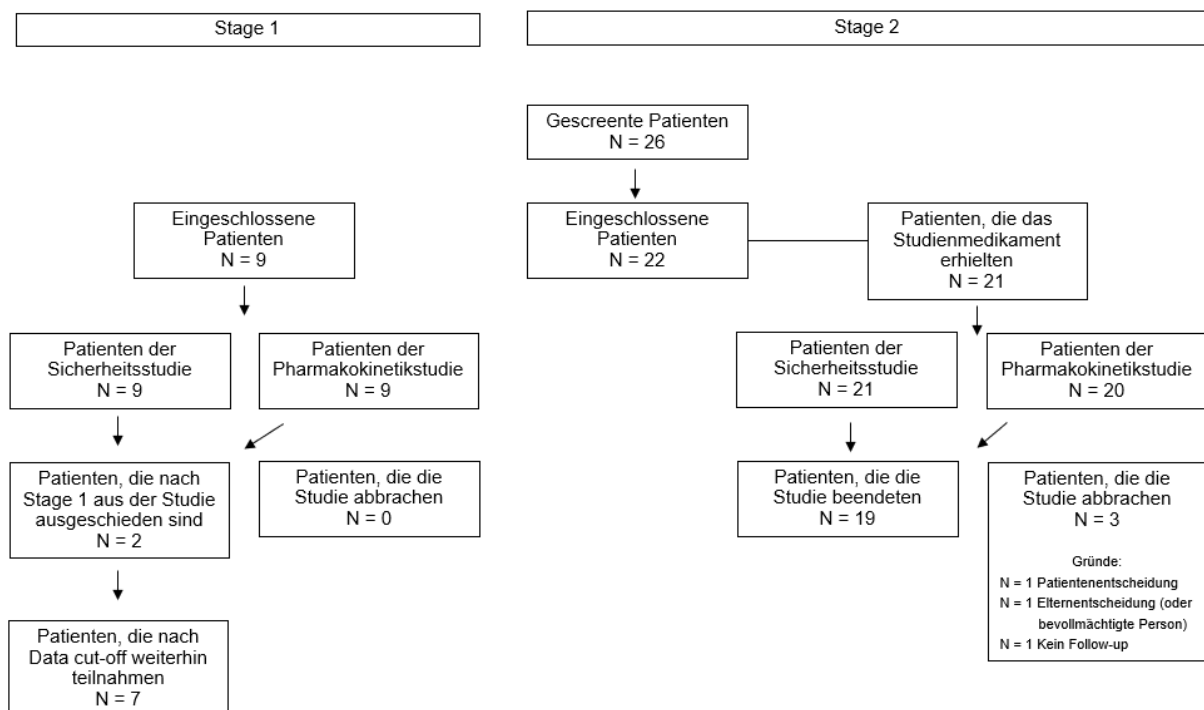


Abbildung 4-23: Flow-Chart der Studie AT1001-020

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. Quellspezifische 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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-020

Studie: AT1001-020

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht AT1001-020: An Open-label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (aged 12 to < 18 years) with Fabry Disease and Amenable GLA Variants	Studie AT1001-020 [10]

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:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie.

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Es handelt sich um eine nicht-kontrollierte einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

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:

Es handelt sich um eine nicht-kontrollierte einarmige Studie.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Anzahl Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: eGFR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: LVMI und andere Echokardiogramm-Parameter**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: FABPRO-GI**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: FPHPQ**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: PGI-C**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: PedsQL™**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

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:

Bei der Studie AT1001-020 handelte es sich um eine nicht-kontrollierte offene Studie ohne Randomisierung der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ☐ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

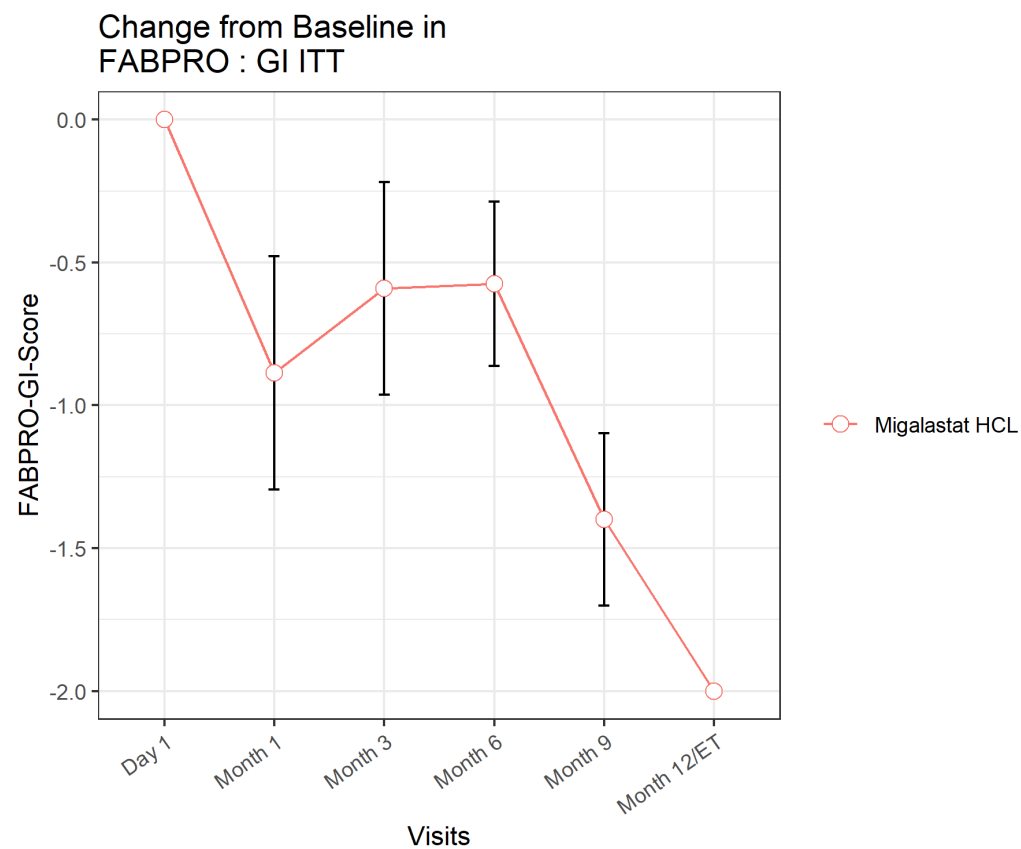
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

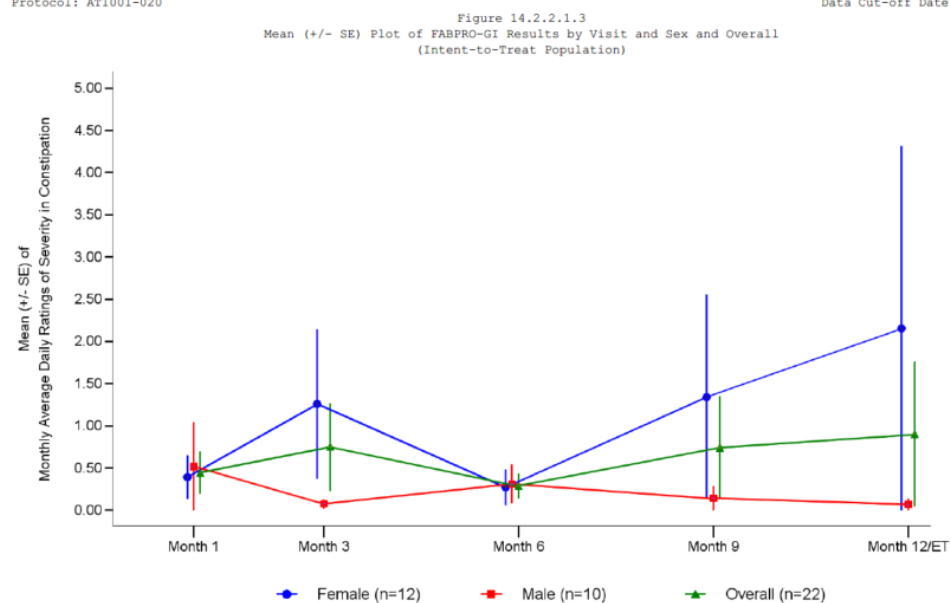
Anhang 4-G: Ergebnisse und ergänzende Grafiken des FABPRO-GI der ITT-Population

Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-24: Durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline des FABPRO-GI-Gesamtscores für die ITT-Population

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 1 of 4
Data Cut-off Date: 19MAR2021



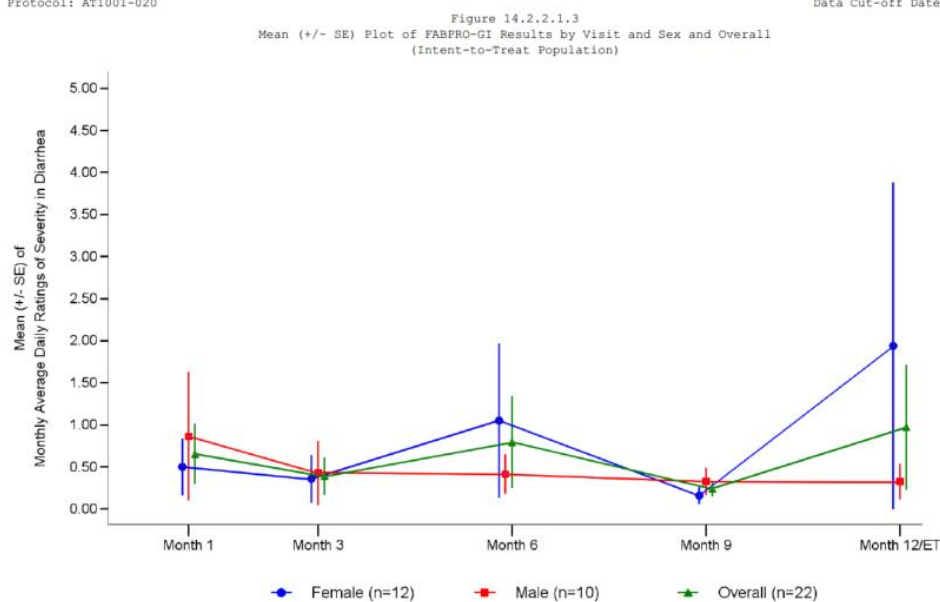
FABPRO-GI = Fabry Disease Patient-Reported Outcome - Gastrointestinal Signs and Symptoms. SE = Standard Error. ET = Early Termination.
Note: Note: The severity responses are assessed on a scale ranging from 0 to 10 with 0 = None at all and 10 = Worst possible.

Abbildung 4-25: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Verstopfung des FABPRO-GI für die ITT-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 2 of 4
Data Cut-off Date: 19MAR2021



FABPRO-GI = Fabry Disease Patient-Reported Outcome - Gastrointestinal Signs and Symptoms. SE = Standard Error. ET = Early Termination.
Note: Note: The severity responses are assessed on a scale ranging from 0 to 10 with 0 = None at all and 10 = Worst possible.

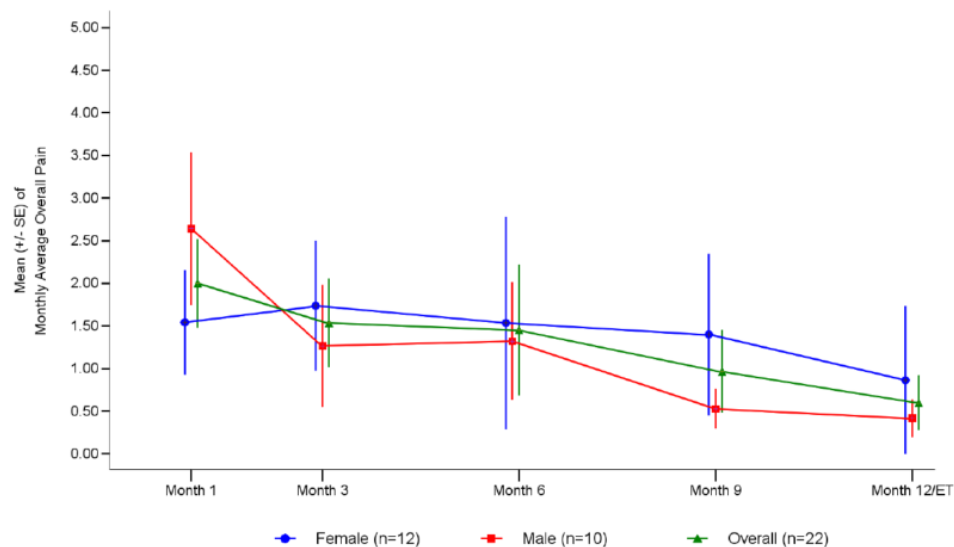
Abbildung 4-26: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Durchfall des FABPRO-GI für die ITT-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 3 of 4
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Figure 14.2.2.1.3
Mean (+/- SE) Plot of FABPRO-GI Results by Visit and Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)



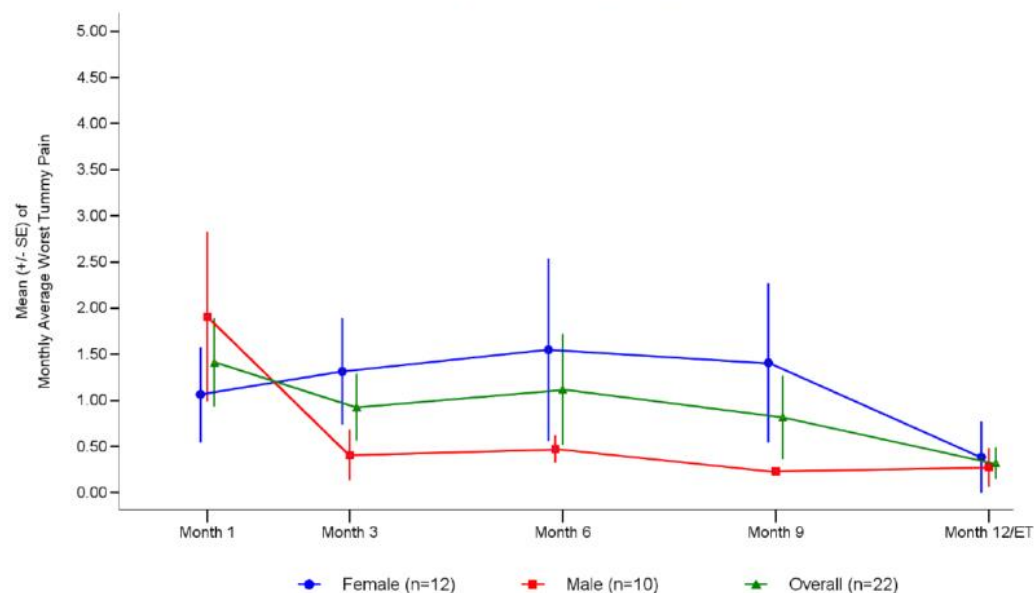
FABPRO-GI = Fabry Disease Patient-Reported Outcome - Gastrointestinal Signs and Symptoms. SE = Standard Error. ET = Early Termination.
Note: Note: The severity responses are assessed on a scale ranging from 0 to 10 with 0 = None at all and 10 = Worst possible.

Abbildung 4-27: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Gesamtschmerz des FABPRO-GI für die ITT-Population

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

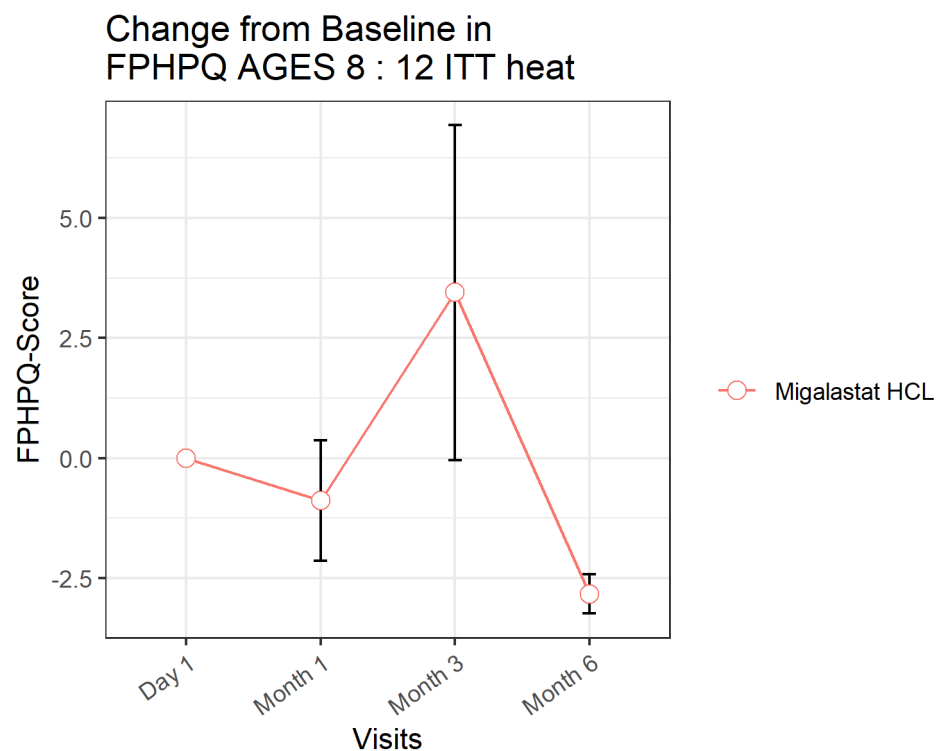
Page 4 of 4
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Figure 14.2.2.1.3
Mean (+/- SE) Plot of FABPRO-GI Results by Visit and Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)



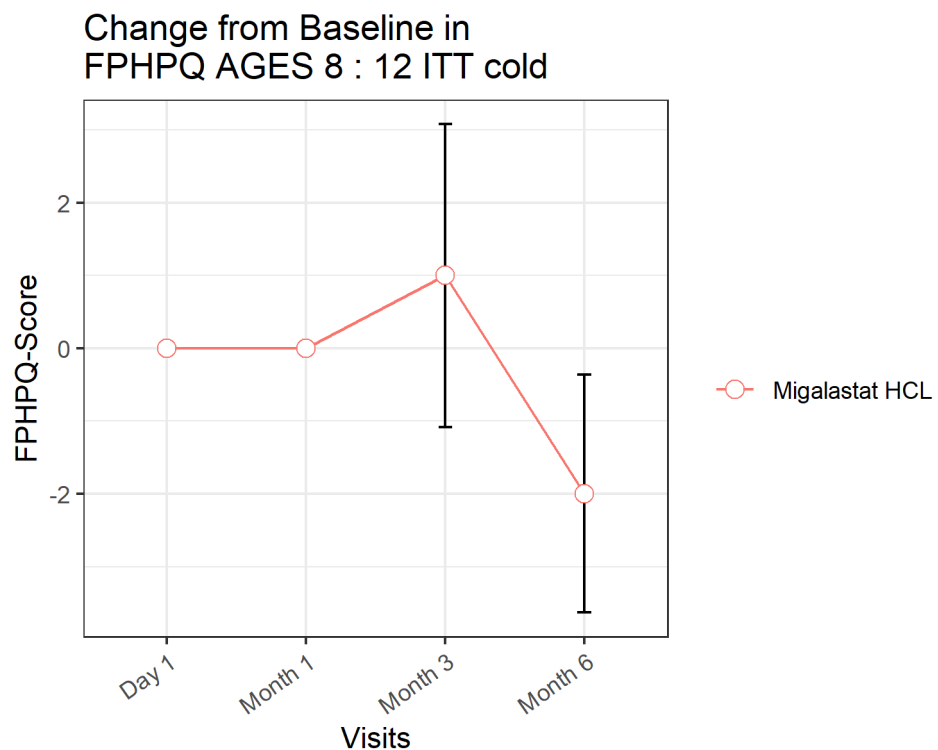
FABPRO-GI = Fabry Disease Patient-Reported Outcome - Gastrointestinal Signs and Symptoms. SE = Standard Error. ET = Early Termination.
Note: Note: The severity responses are assessed on a scale ranging from 0 to 10 with 0 = None at all and 10 = Worst possible.

Abbildung 4-28: Monatsbezogene Durchschnittswerte der Subskala Bauchschmerz des FABPRO-GI für die ITT-Population

Anhang 4-H: Ergebnisse des FPHPQ der ITT-Population

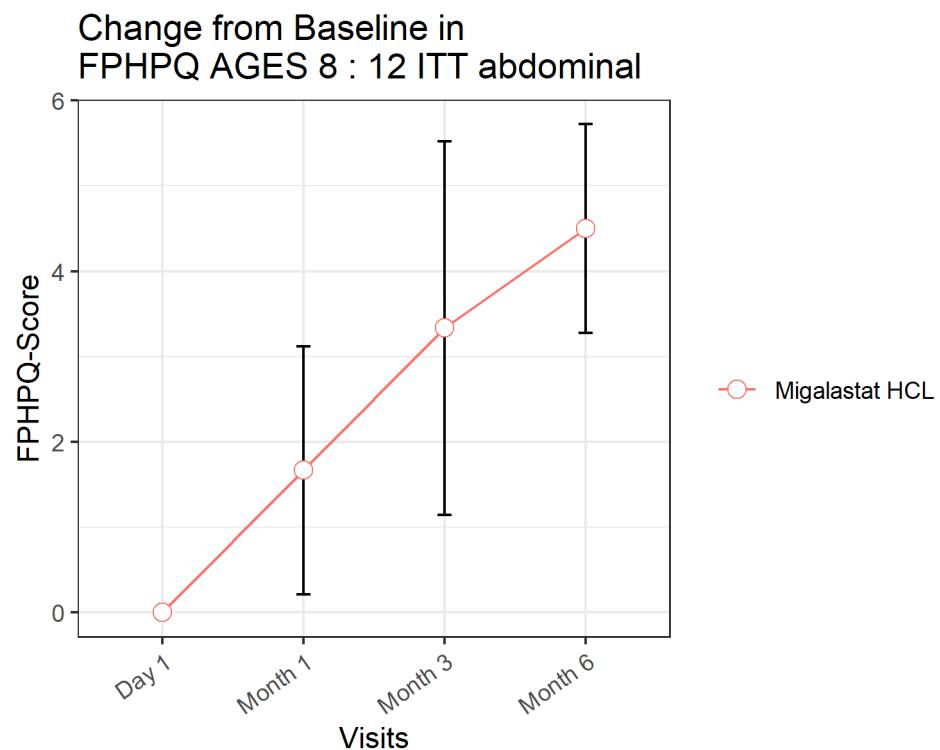
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-29: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



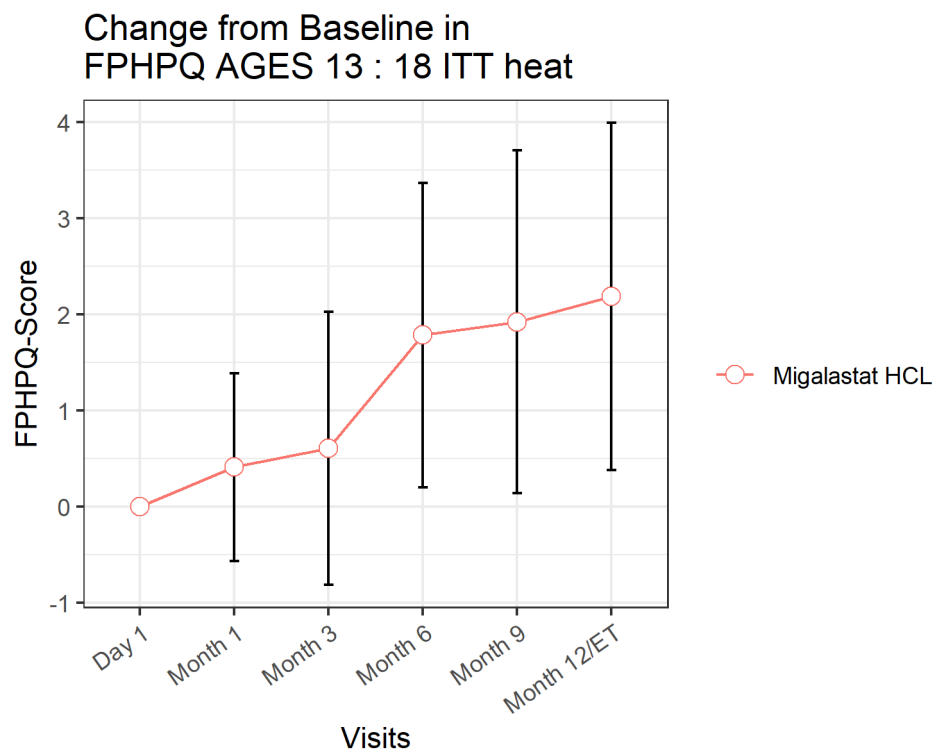
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-30: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



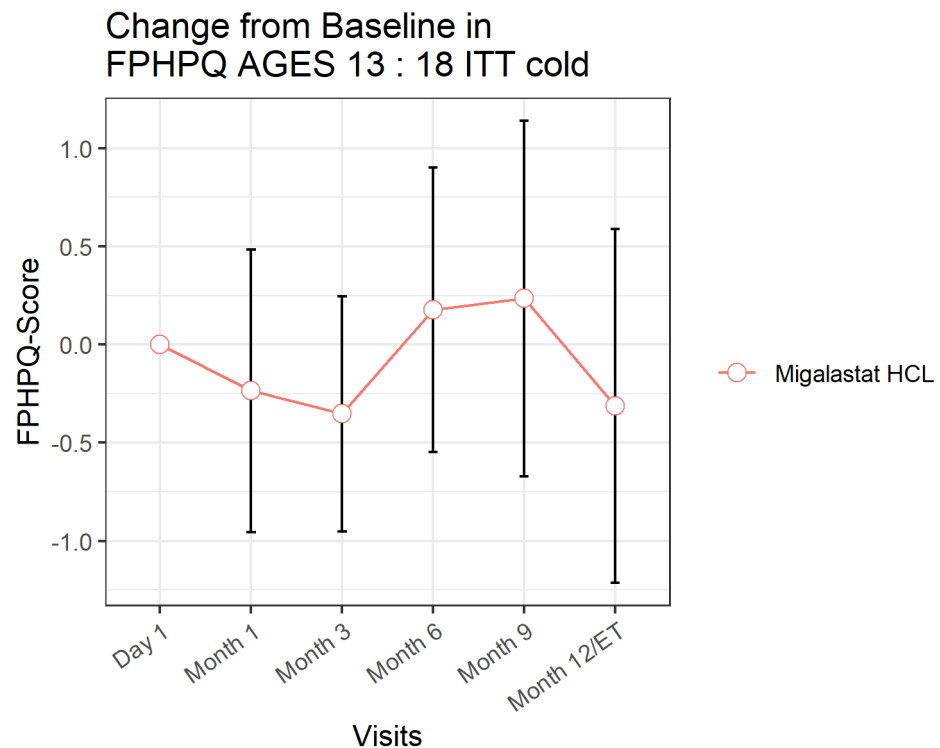
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-31: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



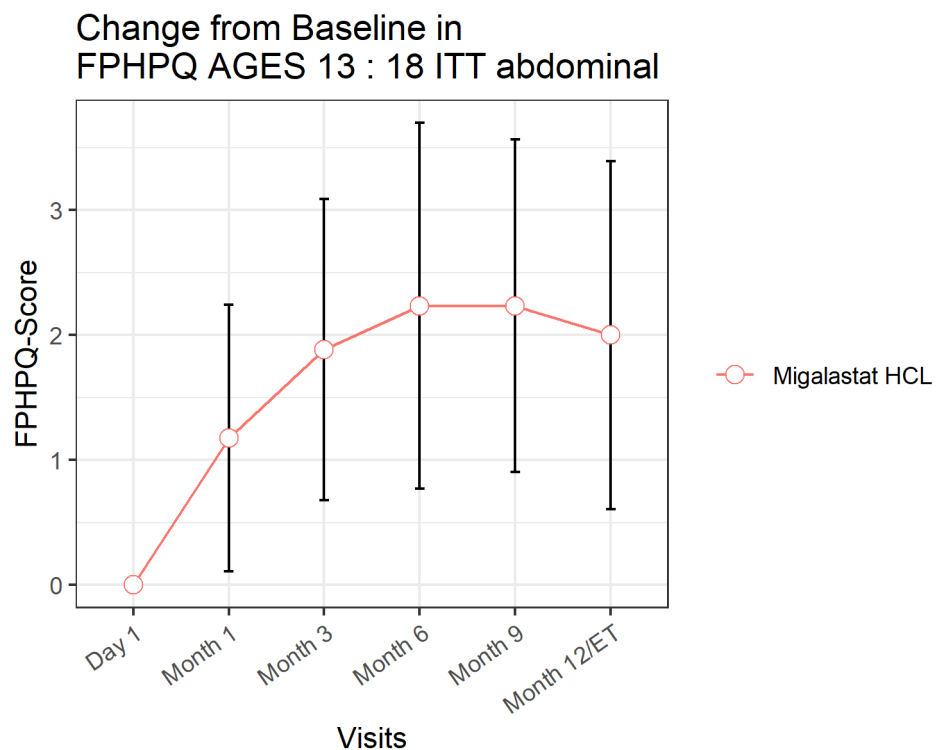
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-32: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-33: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Schmerzen in Verbindung mit Kälte für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-34: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline im FPHPQ-Score der Subskala Bauchschmerzen & Fatigue für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)

Anhang 4-I: Ergebnisse des PGI-C der mITT- und ITT-Population (kontinuierliche Werte)

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 1 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #1: Compared to when you started treatment in this study, your diarrhea (i.e. loose, soft or watery stools) over the past 7 days is			
Month 3			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.0 (1.55)	2.7 (1.60)	2.8 (1.52)
Median	4.0	2.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	2 (33.3)	4 (44.4)	6 (40.0)
Same	4 (66.7)	2 (22.2)	6 (40.0)
Worse	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Month 6			
n	6	6	12
Mean (SD)	3.2 (1.33)	3.5 (1.76)	3.3 (1.50)
Median	4.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	2 (33.3)	2 (22.2)	4 (26.7)
Same	4 (66.7)	3 (33.3)	7 (46.7)
Worse	0	1 (11.1)	1 (6.7)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 2 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #1: Compared to when you started treatment in this study, your diarrhea (i.e. loose, soft or watery stools) over the past 7 days is(continued)			
Month 9			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.0 (1.26)	3.1 (1.57)	3.1 (1.38)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Same	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Worse	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Month 12/ET			
n	6	6	12
Mean (SD)	3.2 (1.33)	2.7 (1.37)	2.9 (1.31)
Median	4.0	3.0	3.5
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	2 (33.3)	4 (44.4)	6 (40.0)
Same	4 (66.7)	2 (22.2)	6 (40.0)
Worse	0	0	0

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 3 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #1: Compared to when you started treatment in this study, your diarrhea (i.e. loose, soft or watery stools) over the past 7 days is(continued)			
Last Observation			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.2 (1.33)	2.9 (1.35)	3.0 (1.29)
Median	4.0	3.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	2 (33.3)	4 (44.4)	6 (40.0)
Same	4 (66.7)	3 (33.3)	7 (46.7)
Worse	0	0	0
Question #2: Compared to when you started treatment in this study, your abdominal (tummy) pain over the past 7 days is			
Month 3			
n	6	7	13
Mean (SD)	2.7 (1.21)	3.0 (1.00)	2.8 (1.07)
Median	2.5	3.0	3.0
Min, Max	1, 4	2, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	4 (44.4)	8 (53.3)
Same	2 (33.3)	3 (33.3)	5 (33.3)
Worse	0	0	0

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 4 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #2: Compared to when you started treatment in this study, your abdominal (tummy) pain over the past 7 days is(continued)			
Month 6			
n	6	6	12
Mean (SD)	3.0 (1.26)	3.5 (1.76)	3.3 (1.48)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	3 (50.0)	2 (22.2)	5 (33.3)
Same	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Worse	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Month 9			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.0 (1.26)	3.6 (1.72)	3.3 (1.49)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Same	3 (50.0)	2 (22.2)	5 (33.3)
Worse	0	2 (22.2)	2 (13.3)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 5 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #2: Compared to when you started treatment in this study, your abdominal (tummy) pain over the past 7 days is(continued)			
Month 12/ET			
n	6	6	12
Mean (SD)	3.0 (1.26)	3.5 (1.38)	3.3 (1.29)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	3 (50.0)	2 (22.2)	5 (33.3)
Same	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Worse	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Last Observation			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.0 (1.26)	3.7 (1.38)	3.4 (1.33)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	3 (50.0)	2 (22.2)	5 (33.3)
Same	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Worse	0	2 (22.2)	2 (13.3)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 6 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #3: Compared to when you started treatment in this study, your overall pain over the past 7 days is			
Month 3			
n	6	7	13
Mean (SD)	2.8 (1.17)	2.9 (1.21)	2.8 (1.14)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	4 (44.4)	8 (53.3)
Same	2 (33.3)	3 (33.3)	5 (33.3)
Worse	0	0	0
Month 6			
n	6	6	12
Mean (SD)	2.2 (1.47)	2.7 (1.21)	2.4 (1.31)
Median	1.5	2.5	2.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	4 (44.4)	8 (53.3)
Same	2 (33.3)	2 (22.2)	4 (26.7)
Worse	0	0	0

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 7 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #3: Compared to when you started treatment in this study, your overall pain over the past 7 days is(continued)			
Month 9			
n	6	7	13
Mean (SD)	2.7 (1.21)	3.4 (1.62)	3.1 (1.44)
Median	2.5	4.0	3.0
Min, Max	1, 4	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	3 (33.3)	7 (46.7)
Same	2 (33.3)	3 (33.3)	5 (33.3)
Worse	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Month 12/ET			
n	6	6	12
Mean (SD)	2.7 (1.63)	3.3 (1.03)	3.0 (1.35)
Median	2.5	4.0	3.5
Min, Max	1, 5	2, 4	1, 5
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	2 (22.2)	6 (40.0)
Same	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (33.3)
Worse	1 (16.7)	0	1 (6.7)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 8 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #3: Compared to when you started treatment in this study, your overall pain over the past 7 days is(continued)			
Last Observation			
n	6	7	13
Mean (SD)	2.7 (1.63)	3.3 (0.95)	3.0 (1.29)
Median	2.5	4.0	3.0
Min, Max	1, 5	2, 4	1, 5
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	3 (33.3)	7 (46.7)
Same	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (33.3)
Worse	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Question #4: Compared to when you started treatment in this study, your activities of daily living (for example, eating, sleeping, going to school, playing) over the past 7 days are			
Month 3			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.3 (1.21)	3.0 (1.15)	3.2 (1.14)
Median	4.0	3.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	2 (33.3)	4 (44.4)	6 (40.0)
Same	4 (66.7)	3 (33.3)	7 (46.7)
Worse	0	0	0

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
 Protocol: AT1001-020
 Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 9 of 10
 Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
 Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
 (Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #4: Compared to when you started treatment in this study, your activities of daily living (for example, eating, sleeping, going to school, playing) over the past 7 days are(continued)			
Month 6			
n	5	6	11
Mean (SD)	3.0 (1.00)	2.8 (1.33)	2.9 (1.14)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	2, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Same	2 (33.3)	3 (33.3)	5 (33.3)
Worse	0	0	0
Month 9			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.5 (2.07)	3.1 (1.21)	3.3 (1.60)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 7	1, 4	1, 7
Status n (%)			
Improved	3 (50.0)	3 (33.3)	6 (40.0)
Same	2 (33.3)	4 (44.4)	6 (40.0)
Worse	1 (16.7)	0	1 (6.7)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
 Program: T-14-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 10 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=6	Female N=9	Overall N=15
Question #4: Compared to when you started treatment in this study, your activities of daily living (for example, eating, sleeping, going to school, playing) over the past 7 days are(continued)			
Month 12/ET			
n	6	6	12
Mean (SD)	3.0 (1.41)	3.3 (1.03)	3.2 (1.19)
Median	3.0	4.0	3.5
Min, Max	1, 5	2, 4	1, 5
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	2 (22.2)	6 (40.0)
Same	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (33.3)
Worse	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Last Observation			
n	6	7	13
Mean (SD)	3.0 (1.41)	3.4 (0.98)	3.2 (1.17)
Median	3.0	4.0	4.0
Min, Max	1, 5	2, 4	1, 5
Status n (%)			
Improved	4 (66.7)	2 (22.2)	6 (40.0)
Same	1 (16.7)	5 (55.6)	6 (40.0)
Worse	1 (16.7)	0	1 (6.7)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:49

Abbildung 4-35: Ergebnisse des PGI-C für die mITT-Population

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 1 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #1: Compared to when you started treatment in this study, your diarrhea (i.e. loose, soft or watery stools) over the past 7 days is			
Month 3			
n	10	10	20
Mean (SD)	3.1 (1.29)	3.0 (1.41)	3.1 (1.32)
Median	4.0	3.5	4.0
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	4 (40.0)	5 (41.7)	9 (40.9)
Same	6 (60.0)	4 (33.3)	10 (45.5)
Worse	0	1 (8.3)	1 (4.5)
Month 6			
n	10	9	19
Mean (SD)	3.0 (1.15)	3.8 (1.48)	3.4 (1.34)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	5 (50.0)	2 (16.7)	7 (31.8)
Same	5 (50.0)	5 (41.7)	10 (45.5)
Worse	0	2 (16.7)	2 (9.1)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 2 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #1: Compared to when you started treatment in this study, your diarrhea (i.e. loose, soft or watery stools) over the past 7 days is(continued)			
Month 9			
n	10	10	20
Mean (SD)	2.9 (1.29)	3.2 (1.32)	3.1 (1.28)
Median	3.5	3.5	3.5
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	5 (50.0)	5 (41.7)	10 (45.5)
Same	5 (50.0)	4 (33.3)	9 (40.9)
Worse	0	1 (8.3)	1 (4.5)
Month 12/ET			
n	10	9	19
Mean (SD)	2.8 (1.23)	2.7 (1.22)	2.7 (1.19)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	6 (50.0)	12 (54.5)
Same	4 (40.0)	3 (25.0)	7 (31.8)
Worse	0	0	0

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 3 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #1: Compared to when you started treatment in this study, your diarrhea (i.e. loose, soft or watery stools) over the past 7 days is(continued)			
Last Observation			
n	10	10	20
Mean (SD)	2.8 (1.23)	2.8 (1.23)	2.8 (1.20)
Median	3.0	3.0	3.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	6 (50.0)	12 (54.5)
Same	4 (40.0)	4 (33.3)	8 (36.4)
Worse	0	0	0
Question #2: Compared to when you started treatment in this study, your abdominal (tummy) pain over the past 7 days is			
Month 3			
n	10	10	20
Mean (SD)	2.9 (1.10)	3.3 (1.06)	3.1 (1.07)
Median	3.0	3.5	3.0
Min, Max	1, 4	2, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	5 (41.7)	11 (50.0)
Same	4 (40.0)	4 (33.3)	8 (36.4)
Worse	0	1 (8.3)	1 (4.5)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020Page 4 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #2: Compared to when you started treatment in this study, your abdominal (tummy) pain over the past 7 days is(continued)			
Month 6			
n	10	9	19
Mean (SD)	2.9 (1.29)	3.8 (1.48)	3.3 (1.42)
Median	2.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 5	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	2 (16.7)	8 (36.4)
Same	3 (30.0)	5 (41.7)	8 (36.4)
Worse	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (13.6)
Month 9			
n	10	10	20
Mean (SD)	2.8 (1.69)	3.4 (1.51)	3.1 (1.59)
Median	2.5	3.5	3.0
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	5 (41.7)	11 (50.0)
Same	3 (30.0)	3 (25.0)	6 (27.3)
Worse	1 (10.0)	2 (16.7)	3 (13.6)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 5 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #2: Compared to when you started treatment in this study, your abdominal (tummy) pain over the past 7 days is(continued)			
Month 12/ET			
n	10	9	19
Mean (SD)	2.7 (1.25)	3.3 (1.22)	3.0 (1.25)
Median	2.5	4.0	3.0
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	4 (33.3)	10 (45.5)
Same	4 (40.0)	4 (33.3)	8 (36.4)
Worse	0	1 (8.3)	1 (4.5)
Last Observation			
n	10	10	20
Mean (SD)	2.7 (1.25)	3.5 (1.27)	3.1 (1.29)
Median	2.5	4.0	3.5
Min, Max	1, 4	1, 5	1, 5
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	4 (33.3)	10 (45.5)
Same	4 (40.0)	4 (33.3)	8 (36.4)
Worse	0	2 (16.7)	2 (9.1)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020Page 6 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #3: Compared to when you started treatment in this study, your overall pain over the past 7 days is			
Month 3			
n	10	10	20
Mean (SD)	3.1 (0.99)	3.0 (1.15)	3.1 (1.05)
Median	3.0	3.5	3.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	5 (41.7)	11 (50.0)
Same	4 (40.0)	5 (41.7)	9 (40.9)
Worse	0	0	0
Month 6			
n	10	9	19
Mean (SD)	2.2 (1.32)	3.0 (1.12)	2.6 (1.26)
Median	2.0	3.0	2.0
Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4
Status n (%)			
Improved	7 (70.0)	5 (41.7)	12 (54.5)
Same	3 (30.0)	4 (33.3)	7 (31.8)
Worse	0	0	0

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020Page 7 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #3: Compared to when you started treatment in this study, your overall pain over the past 7 days is(continued)			
Month 9			
n	10	10	20
Mean (SD)	2.4 (1.26)	3.2 (1.55)	2.8 (1.44)
Median	2.0	3.5	3.0
Min, Max	1, 4	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	7 (70.0)	5 (41.7)	12 (54.5)
Same	3 (30.0)	4 (33.3)	7 (31.8)
Worse	0	1 (8.3)	1 (4.5)
Month 12/ET			
n	10	9	19
Mean (SD)	2.5 (1.43)	3.3 (1.00)	2.9 (1.29)
Median	2.0	4.0	3.0
Min, Max	1, 5	2, 4	1, 5
Status n (%)			
Improved	7 (70.0)	3 (25.0)	10 (45.5)
Same	2 (20.0)	6 (50.0)	8 (36.4)
Worse	1 (10.0)	0	1 (4.5)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020Page 8 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #3: Compared to when you started treatment in this study, your overall pain over the past 7 days is(continued)			
Last Observation			
n	10	10	20
Mean (SD)	2.5 (1.43)	3.3 (0.95)	2.9 (1.25)
Median	2.0	4.0	3.0
Min, Max	1, 5	2, 4	1, 5
Status n (%)			
Improved	7 (70.0)	4 (33.3)	11 (50.0)
Same	2 (20.0)	6 (50.0)	8 (36.4)
Worse	1 (10.0)	0	1 (4.5)
Question #4: Compared to when you started treatment in this study, your activities of daily living (for example, eating, sleeping, going to school, playing) over the past 7 days are			
Month 3			
n	10	10	20
Mean (SD)	3.2 (1.03)	3.5 (1.35)	3.4 (1.18)
Median	3.5	4.0	4.0
Min, Max	1, 4	1, 6	1, 6
Status n (%)			
Improved	5 (50.0)	4 (33.3)	9 (40.9)
Same	5 (50.0)	5 (41.7)	10 (45.5)
Worse	0	1 (8.3)	1 (4.5)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-02-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:07

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 9 of 10
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.2.1
Summary of Observed PGI-C Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Question Visit Statistics	Male N=10	Female N=12	Overall N=22
Question #4: Compared to when you started treatment in this study, your activities of daily living (for example, eating, sleeping, going to school, playing) over the past 7 days are(continued)			
Month 6			
n	9	9	18
Mean (SD)	2.9 (1.17)	3.0 (1.22)	2.9 (1.16)
Median	2.0	4.0	2.5
Min, Max	2, 5	1, 4	1, 5
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	4 (33.3)	10 (45.5)
Same	2 (20.0)	5 (41.7)	7 (31.8)
Worse	1 (10.0)	0	1 (4.5)
Month 9			
n	10	10	20
Mean (SD)	3.0 (2.00)	3.2 (1.14)	3.1 (1.59)
Median	2.5	4.0	3.5
Min, Max	1, 7	1, 4	1, 7
Status n (%)			
Improved	6 (60.0)	4 (33.3)	10 (45.5)
Same	2 (20.0)	6 (50.0)	8 (36.4)
Worse	2 (20.0)	0	2 (9.1)

TC = Telephone Contact; PGI-C = Patient Global Impression of Change; ET = Early Termination.

Note: Percentages are based on the number of subjects with the assessment at the scheduled visit.

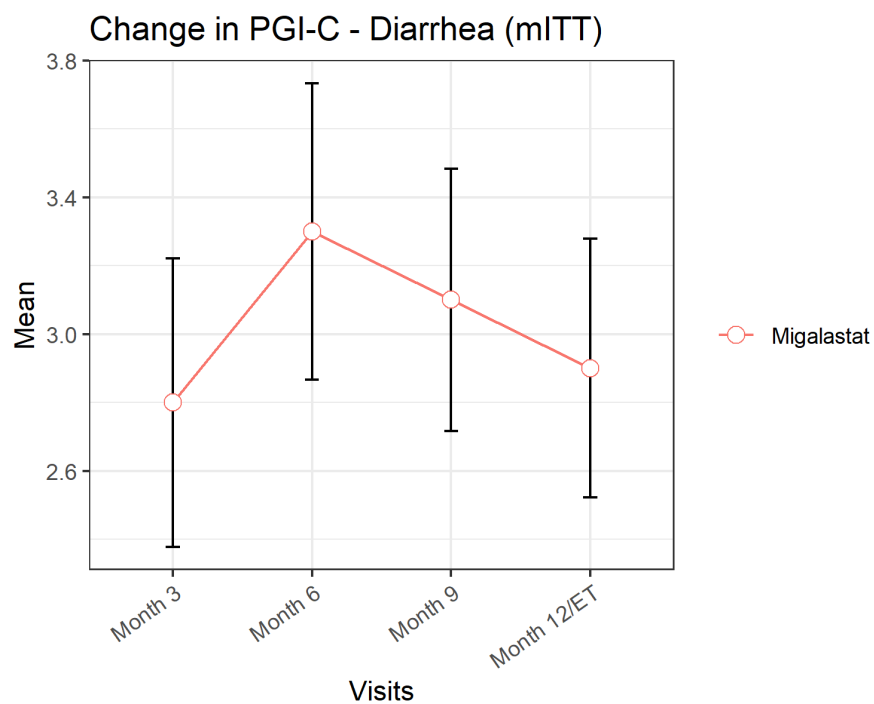
Note: For all questions: 1 = Much better, 2 = Better, 3 = A little better, 4 = The same, 5 = A little worse, 6 = Worse, 7 = Much worse.

Note: Improved status includes "Much better", "Better" and "A little better"; Worse status included "A little worse", "Worse" and "Much worse"; "The same" is categorized separately.

Reference: Listing 16.2.6.7.1
Program: T-14-02-02-01.sas

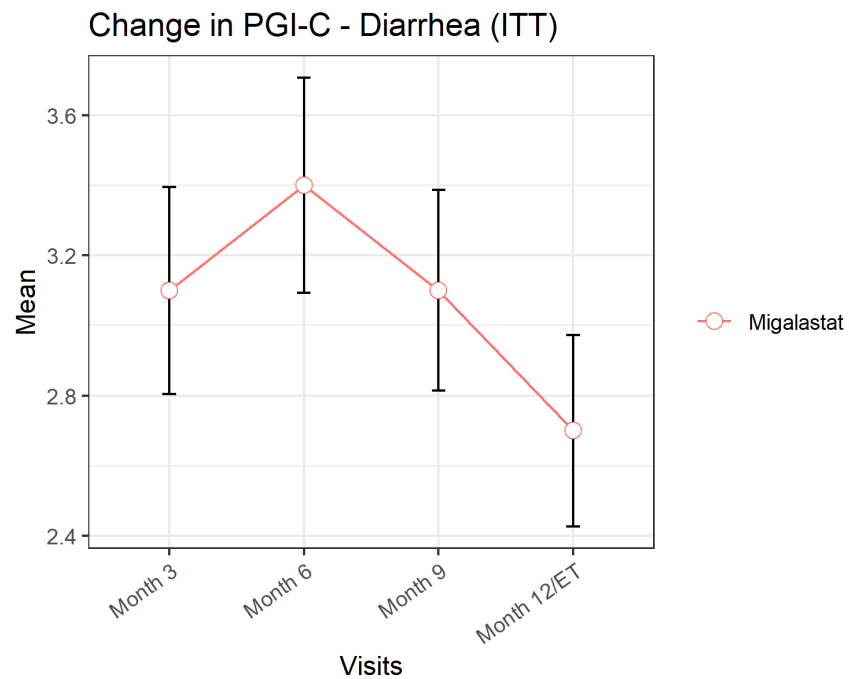
Table Generation: 11MAY2021 13:07

Abbildung 4-36: Ergebnisse des PGI-C für die ITT-Population



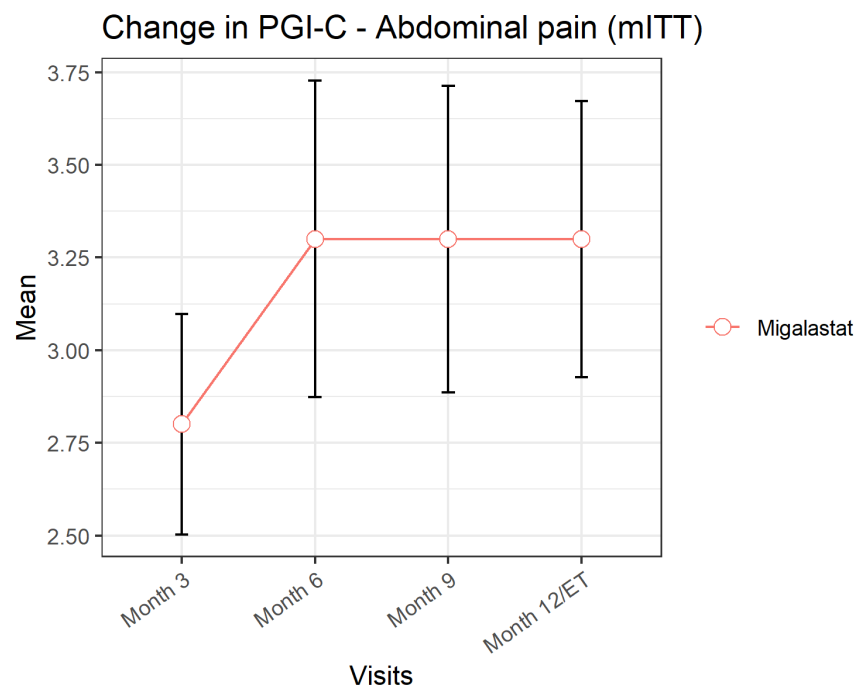
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Durchfall der mITT-Population



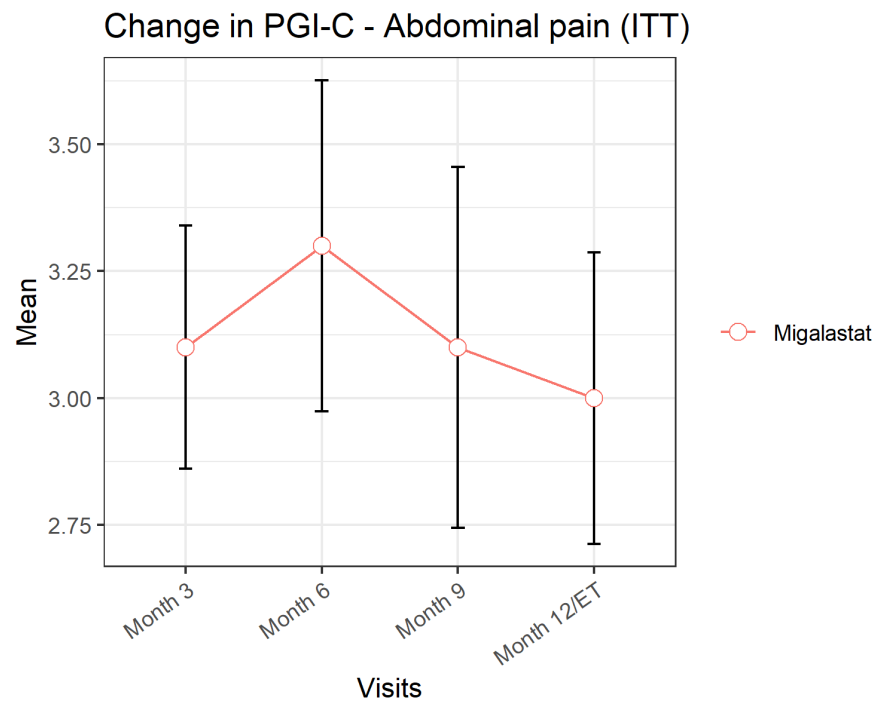
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-38: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Durchfall der ITT-Population



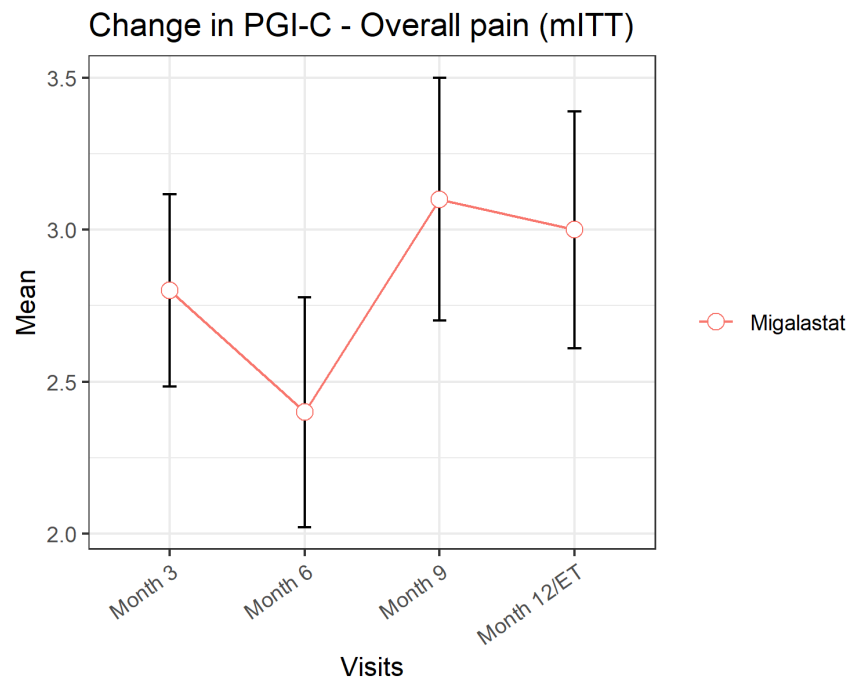
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich abdomineller Schmerzen der mITT-Population



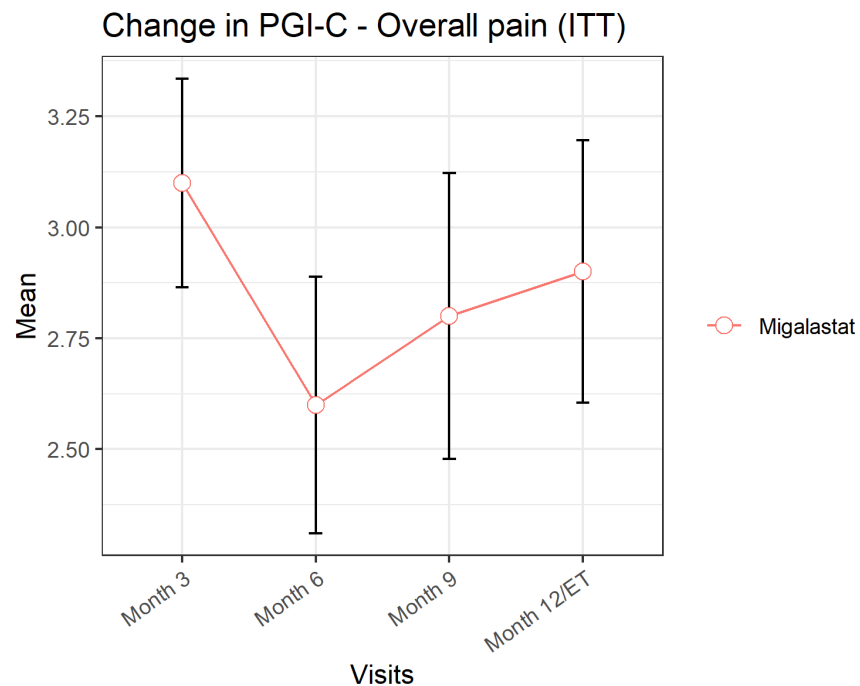
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-40: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich abdomineller Schmerzen der ITT-Population



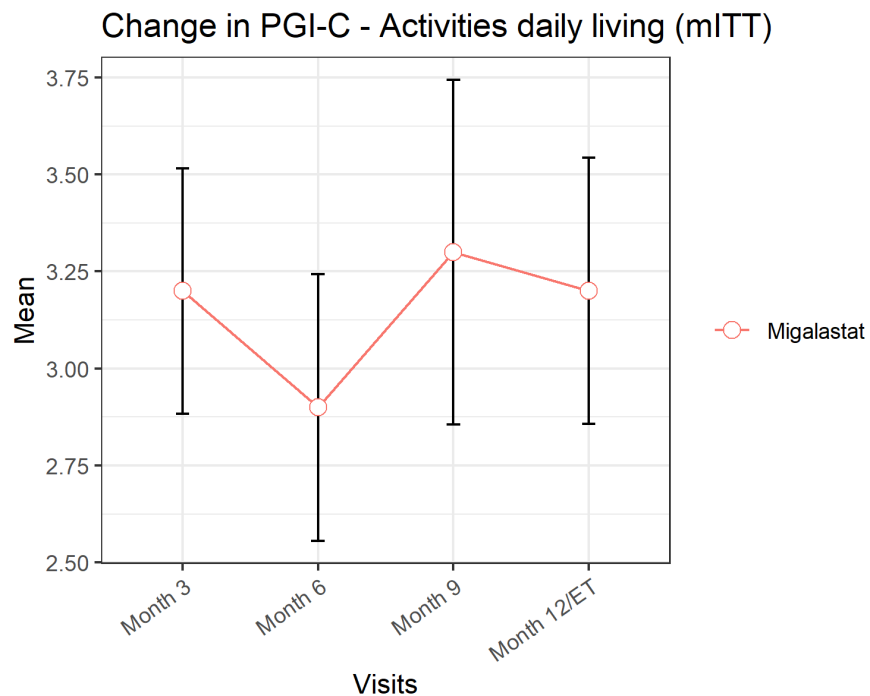
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-41: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Gesamtschmerzen der mITT-Population



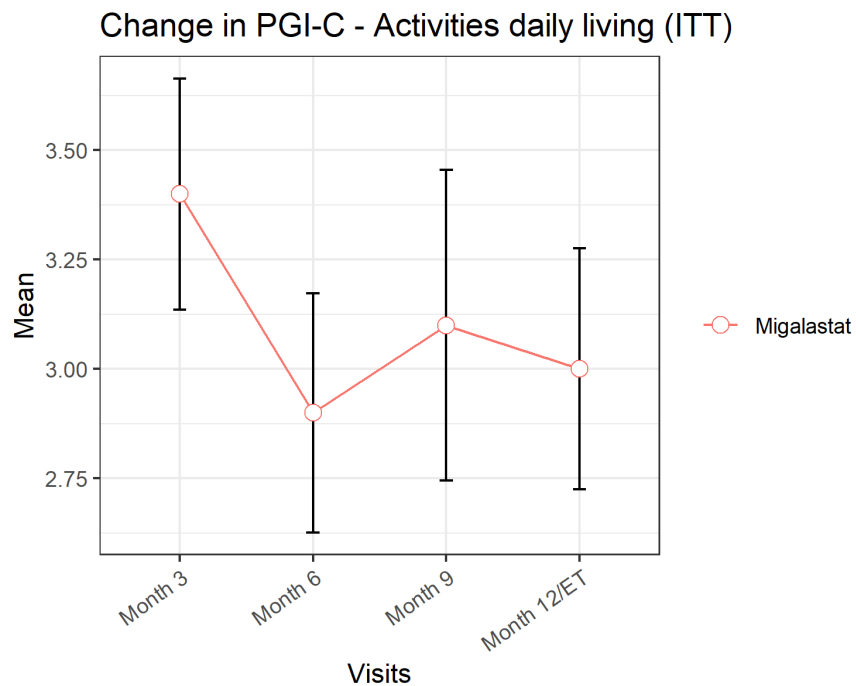
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-42: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Gesamtschmerzen der ITT-Population



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-43: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens der mITT-Population



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-44: Mittlere Veränderung im PGI-C bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens der ITT-Population

Anhang 4-J: Ergebnisse und ergänzende Grafiken des PedsQL™

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 7 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Baseline [1]						
n	1		2		3	
Mean (SD)	97.830 (NE)		59.240 (26.8983)		72.103 (29.2943)	
Median	97.830		59.240		78.260	
Min, Max	97.83, 97.83		40.22, 78.26		40.22, 97.83	
Month 1						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	95.650 (NE)	-2.180 (NE)	73.915 (29.2106)	14.675 (2.3122)	81.160 (24.1681)	9.057 (9.8676)
Median	95.650	-2.180	73.915	14.675	94.570	13.040
Min, Max	95.65, 95.65	-2.18, -2.18	53.26, 94.57	13.04, 16.31	53.26, 95.65	-2.18, 16.31
Month 3						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	95.650 (NE)	-2.180 (NE)	80.980 (22.2880)	21.740 (4.6103)	85.870 (17.8917)	13.767 (14.1898)
Median	95.650	-2.180	80.980	21.740	95.650	18.480
Min, Max	95.65, 95.65	-2.18, -2.18	65.22, 96.74	18.48, 25.00	65.22, 96.74	-2.18, 25.00

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.
[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.
Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.
Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 8 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Month 6						
n	1	1	1	1	2	2
Mean (SD)	96.740 (NE)	-1.090 (NE)	81.520 (NE)	3.260 (NE)	89.130 (10.7622)	1.085 (3.0759)
Median	96.740	-1.090	81.520	3.260	89.130	1.085
Min, Max	96.74, 96.74	-1.09, -1.09	81.52, 81.52	3.26, 3.26	81.52, 96.74	-1.09, 3.26
Month 9						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						
Month 12/ET						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4

Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: ATL001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 9 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score						
Baseline [1]						
n	1		2		3	
Mean (SD)	96.670 (NE)		59.165 (22.3941)		71.667 (26.8258)	
Median	96.670		59.165		75.000	
Min, Max	96.67, 96.67		43.33, 75.00		43.33, 96.67	
Month 1						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	96.670 (NE)	0.000 (NE)	70.835 (29.4651)	11.670 (7.0711)	79.447 (25.6238)	7.780 (8.3903)
Median	96.670	0.000	70.835	11.670	91.670	6.670
Min, Max	96.67, 96.67	0.00, 0.00	50.00, 91.67	6.67, 16.67	50.00, 96.67	0.00, 16.67
Month 3						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	96.670 (NE)	0.000 (NE)	79.165 (22.3941)	20.000 (0.0000)	85.000 (18.7853)	13.333 (11.5470)
Median	96.670	0.000	79.165	20.000	95.000	20.000
Min, Max	96.67, 96.67	0.00, 0.00	63.33, 95.00	20.00, 20.00	63.33, 96.67	0.00, 20.00

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 10 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score						
Month 6						
n	1	1	1	1	2	2
Mean (SD)	95.000 (NE)	-1.670 (NE)	75.000 (NE)	0.000 (NE)	85.000 (14.1421)	-0.835 (1.1809)
Median	95.000	-1.670	75.000	0.000	85.000	-0.835
Min, Max	95.00, 95.00	-1.67, -1.67	75.00, 75.00	0.00, 0.00	75.00, 95.00	-1.67, 0.00
Month 9						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						
Month 12/ET						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 11 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Physical Score						
Baseline [1]						
n	1		2		3	
Mean (SD)	100.000 (NE)		59.380 (35.3553)		72.920 (34.2782)	
Median	100.000		59.380		84.380	
Min, Max	100.00, 100.00		34.38, 84.38		34.38, 100.00	
Month 1						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	93.750 (NE)	-6.250 (NE)	79.690 (28.7227)	20.310 (6.6327)	84.377 (21.8721)	11.457 (16.0356)
Median	93.750	-6.250	79.690	20.310	93.750	15.620
Min, Max	93.75, 93.75	-6.25, -6.25	59.38, 100.00	15.62, 25.00	59.38, 100.00	-6.25, 25.00
Month 3						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	93.750 (NE)	-6.250 (NE)	84.375 (22.0971)	24.995 (13.2583)	87.500 (16.5359)	14.580 (20.3300)
Median	93.750	-6.250	84.375	24.995	93.750	15.620
Min, Max	93.75, 93.75	-6.25, -6.25	68.75, 100.00	15.62, 34.37	68.75, 100.00	-6.25, 34.37

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 12 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
Visit	Observed	Change from	Observed	Change from	Observed	Change from
Statistics	Values	Baseline	Values	Baseline	Values	Baseline
Physical Score						
Month 6						
n	1	1	1	1	2	2
Mean (SD)	100.000 (NE)	0.000 (NE)	93.750 (NE)	9.370 (NE)	96.875 (4.4194)	4.685 (6.6256)
Median	100.000	0.000	93.750	9.370	96.875	4.685
Min, Max	100.00, 100.00	0.00, 0.00	93.75, 93.75	9.37, 9.37	93.75, 100.00	0.00, 9.37
Month 9						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						
Month 12/ET						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.
[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.
Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.
Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Abbildung 4-45: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der mITT (Version für 8- bis 12-Jährige)

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 19 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=5		Female N=7		Overall N=12	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Baseline [1]						
n	5		5		10	
Mean (SD)	73.480 (21.8291)		77.172 (10.7058)		75.326 (16.3251)	
Median	83.700		78.260		79.345	
Min, Max	46.74, 97.83		59.78, 89.13		46.74, 97.83	
Month 1						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	68.044 (23.8960)	-5.436 (10.8665)	72.608 (14.0337)	0.003 (12.5533)	70.326 (18.6307)	-3.019 (11.2406)
Median	60.870	-3.260	66.300	0.005	64.670	-2.170
Min, Max	42.39, 97.83	-23.91, 4.34	61.96, 95.65	-15.22, 15.22	42.39, 97.83	-23.91, 15.22
Month 3						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	69.130 (26.1162)	-4.350 (8.3114)	72.612 (18.6117)	-1.625 (13.3578)	70.871 (21.4583)	-3.139 (10.1742)
Median	70.650	-4.350	72.830	-2.715	71.740	-4.350
Min, Max	42.39, 100.00	-14.13, 5.43	44.57, 94.57	-15.21, 14.14	42.39, 100.00	-15.21, 14.14

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 20 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=5		Female N=7		Overall N=12	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Month 6						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	82.392 (13.2998)	8.912 (10.7440)	75.434 (7.2332)	2.448 (6.7808)	78.913 (10.7386)	6.039 (9.3041)
Median	83.700	5.430	71.740	3.805	77.175	5.430
Min, Max	66.30, 100.00	-1.08, 26.09	68.48, 84.78	-6.52, 8.70	66.30, 100.00	-6.52, 26.09
Month 9						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	75.798 (19.5985)	2.318 (3.5664)	80.218 (12.8692)	7.613 (5.7507)	78.008 (15.8034)	4.671 (5.1525)
Median	81.520	2.180	82.610	6.525	82.065	3.260
Min, Max	50.00, 98.61	-2.18, 7.55	61.96, 95.65	2.18, 15.22	50.00, 98.61	-2.18, 15.22
Month 12/ET						
n	5	5	4	3	9	8
Mean (SD)	78.576 (20.0388)	5.096 (6.2550)	77.990 (17.5603)	6.887 (9.7465)	78.316 (17.7907)	5.768 (7.0963)
Median	86.960	3.260	81.525	11.960	86.960	4.890
Min, Max	47.83, 97.22	-0.61, 15.22	55.43, 93.48	-4.35, 13.05	47.83, 97.22	-4.35, 15.22

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 21 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=5		Female N=7		Overall N=12	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score Baseline [1]						
n	5		5		10	
Mean (SD)	73.000 (24.8424)		75.334 (9.2346)		74.167 (17.7116)	
Median	83.330		76.670		79.170	
Min, Max	36.67, 100.00		60.00, 83.33		36.67, 100.00	
Month 1						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	64.334 (28.0275)	-8.666 (11.9830)	73.000 (14.5005)	0.415 (14.9938)	68.667 (21.5277)	-4.630 (13.3794)
Median	56.670	-6.670	70.000	0.835	65.835	0.000
Min, Max	30.00, 100.00	-28.33, 1.67	58.33, 93.33	-18.34, 18.33	30.00, 100.00	-28.33, 18.33
Month 3						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	65.666 (28.1258)	-7.334 (8.0460)	76.998 (17.0544)	3.330 (12.2474)	71.332 (22.7271)	-2.594 (10.9639)
Median	70.000	-5.000	80.000	3.330	79.165	0.000
Min, Max	31.67, 100.00	-16.67, 0.00	48.33, 93.33	-11.67, 18.33	31.67, 100.00	-16.67, 18.33

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 22 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=5		Female N=7		Overall N=12	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score						
Month 6						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	83.668 (10.1650)	10.668 (17.9731)	76.002 (7.1300)	2.918 (3.6977)	79.835 (9.2109)	7.223 (13.5399)
Median	80.000	3.340	75.000	3.335	76.670	3.340
Min, Max	75.00, 100.00	-5.00, 40.00	66.67, 86.67	-1.67, 6.67	66.67, 100.00	-5.00, 40.00
Month 9						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	73.614 (24.0788)	0.614 (2.2363)	82.334 (14.4138)	10.415 (7.7414)	77.974 (19.2650)	4.970 (7.1873)
Median	83.330	0.000	86.670	11.665	85.000	1.670
Min, Max	40.38, 100.00	-2.31, 3.71	60.00, 95.00	0.00, 18.33	40.38, 100.00	-2.31, 18.33
Month 12/ET						
n	5	5	4	3	9	8
Mean (SD)	77.334 (21.7494)	4.334 (3.4550)	79.168 (16.1296)	7.223 (9.4752)	78.149 (18.3034)	5.418 (5.8914)
Median	85.000	5.000	84.165	10.000	85.000	5.835
Min, Max	45.00, 100.00	0.00, 8.33	56.67, 91.67	-3.33, 15.00	45.00, 100.00	-3.33, 15.00

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 23 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=5		Female N=7		Overall N=12	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Physical Score Baseline [1]						
n	5		5		10	
Mean (SD)	74.378 (19.9371)		80.628 (15.8407)		77.503 (17.2926)	
Median	84.380		81.250		82.815	
Min, Max	43.75, 93.75		59.38, 100.00		43.75, 100.00	
Month 1						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	75.002 (18.0851)	0.624 (10.2241)	71.878 (16.3862)	-0.783 (8.6012)	73.440 (16.3527)	-0.001 (8.9754)
Median	68.750	0.000	65.630	-1.565	67.190	0.000
Min, Max	53.13, 93.75	-15.63, 9.38	59.38, 100.00	-9.37, 9.37	53.13, 100.00	-15.63, 9.38
Month 3						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	75.626 (24.4468)	1.248 (10.5036)	64.378 (23.8623)	-10.938 (20.4910)	70.002 (23.5337)	-4.168 (15.9331)
Median	71.880	0.000	62.500	-7.815	67.190	0.000
Min, Max	43.75, 100.00	-12.50, 15.62	37.50, 96.88	-34.37, 6.25	37.50, 100.00	-34.37, 15.62

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 27MAY2021 10:51

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020
Subset Analysis: 12 to <16 years old

Page 24 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1

Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=5		Female N=7		Overall N=12	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Physical Score						
Month 6						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	80.002 (21.2636)	5.624 (3.4219)	74.378 (11.5673)	1.563 (12.6262)	77.190 (16.4074)	3.819 (8.3797)
Median	90.630	6.250	71.880	4.685	76.565	6.250
Min, Max	50.00, 100.00	0.00, 9.37	62.50, 90.63	-15.62, 12.50	50.00, 100.00	-15.62, 12.50
Month 9						
n	5	5	5	4	10	9
Mean (SD)	79.378 (12.9981)	5.000 (11.8173)	76.252 (13.7273)	2.343 (6.9275)	77.815 (12.7104)	3.819 (9.4754)
Median	78.130	3.120	71.880	3.125	73.440	3.120
Min, Max	65.63, 96.88	-6.25, 25.00	65.63, 100.00	-6.25, 9.37	65.63, 100.00	-6.25, 25.00
Month 12/ET						
n	5	5	4	3	9	8
Mean (SD)	81.252 (17.5377)	6.874 (15.9954)	75.783 (21.7052)	6.247 (11.2646)	78.821 (18.4055)	6.639 (13.5115)
Median	90.630	6.250	75.000	9.370	87.500	7.810
Min, Max	53.13, 93.75	-12.50, 31.25	53.13, 100.00	-6.25, 15.62	53.13, 100.00	-12.50, 31.25

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

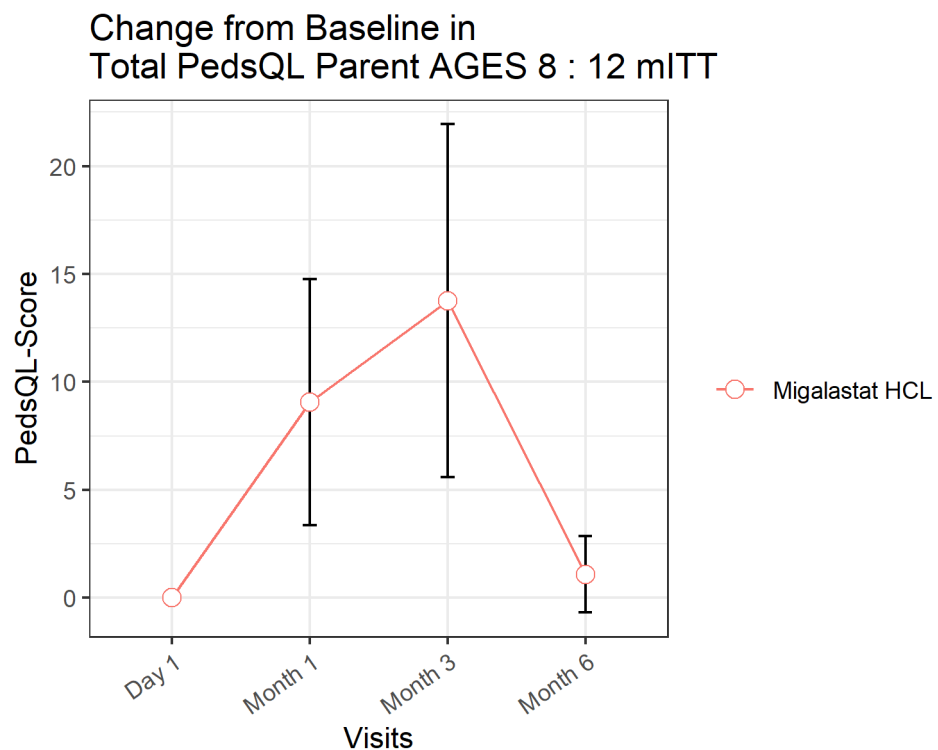
Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

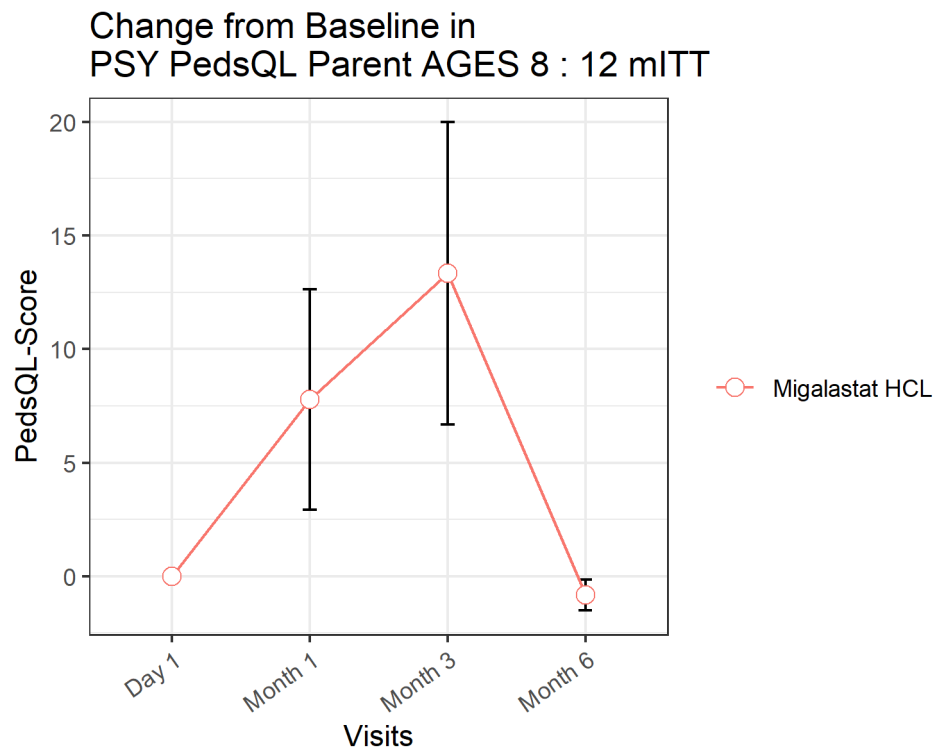
Table Generation: 27MAY2021 10:51

Abbildung 4-46: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der mITT (Version für 13- bis 18-Jährige)



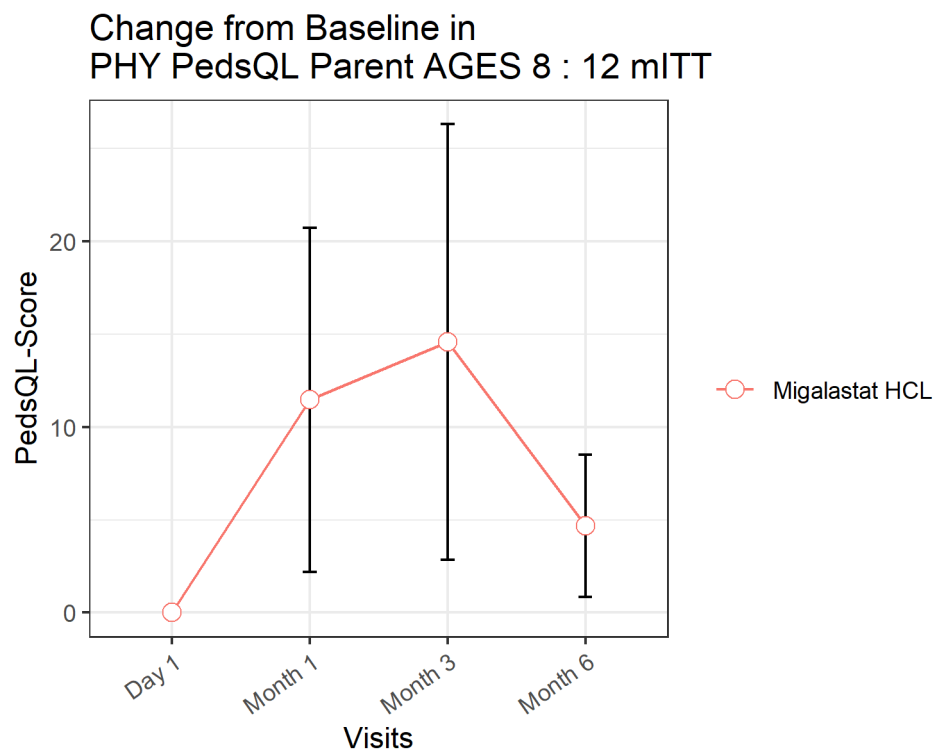
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-47: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore Elternversion für die mITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

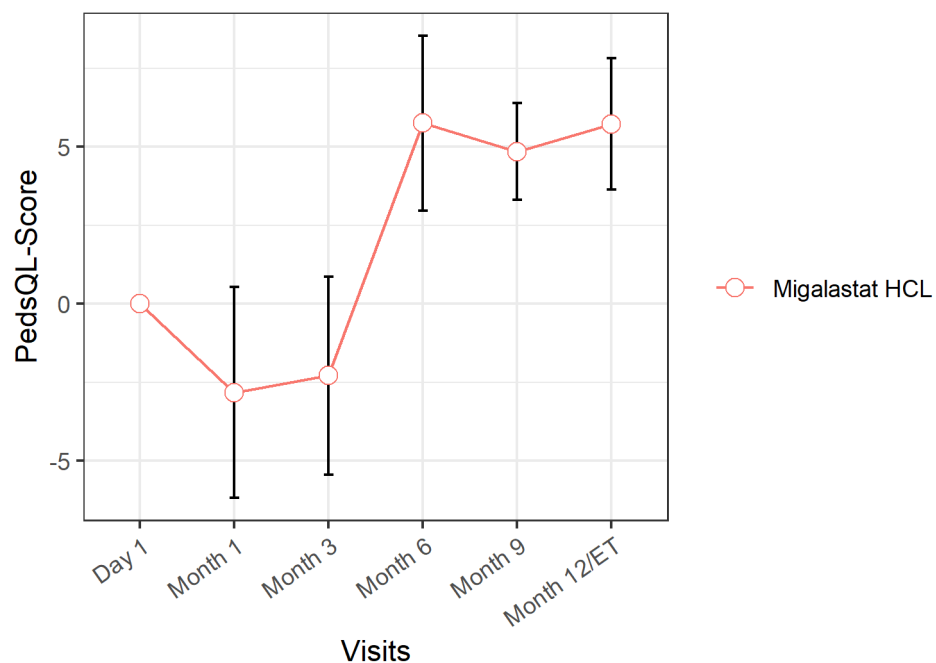
Abbildung 4-48: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

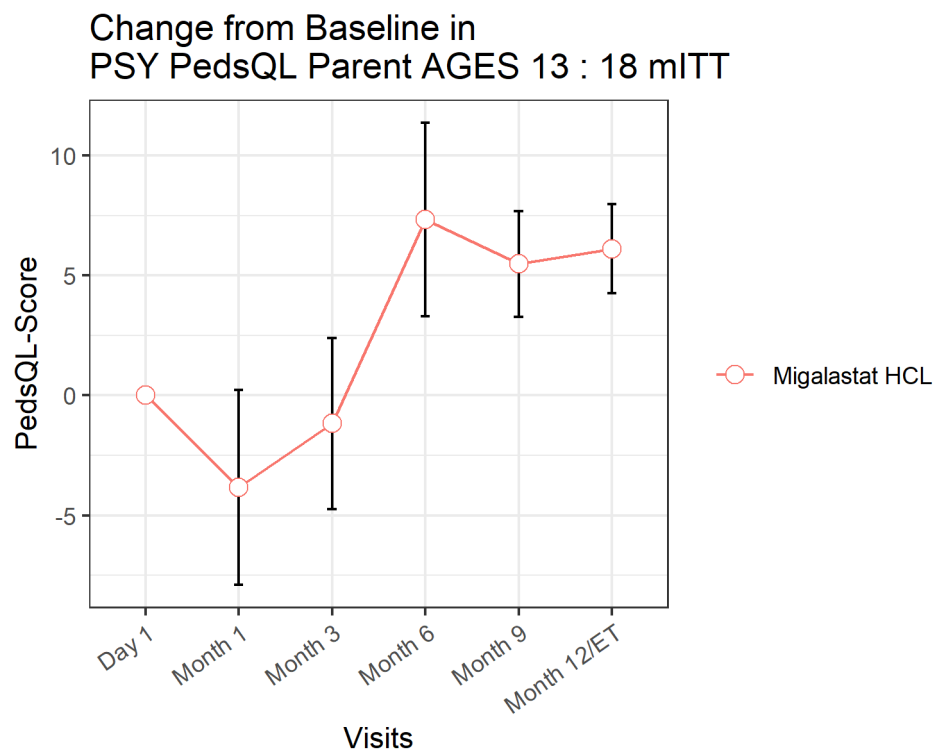
Abbildung 4-49: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)

Change from Baseline in Total PedsQL Parent AGES 13 : 18 mITT



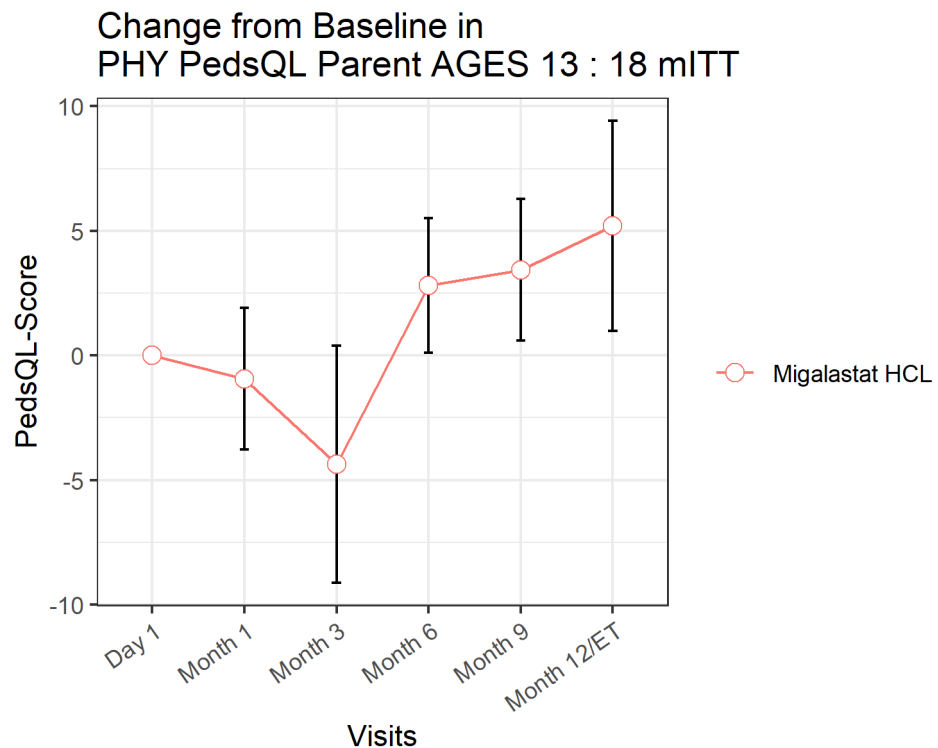
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-50: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore Elternversion für die mITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-51: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-52: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ Elternversion für die mITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Ergebnisse Responderanalyse für PedsQL™-Elternversion – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	AT1001-020			
Behandlungsgruppe	Migalastat (mITT)		Migalastat (ITT)	
N	14		22	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL™	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 11	8 – 12 Jahre N = 3	13 – 18 Jahre N = 18
Verbesserung der Lebensqualität, MID = 15 % - Gesamtscore, Elternversion				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	2 (67)	3 (27)	2 (67)	6 (33)
Nein (%)	1 (33)	8 (73)	1 (33)	12 (67)
[95 %-KI]	[9,4 %; 99,2 %]	[6 %; 61 %]	[9,4 %; 99,2 %]	[13,3 %; 59 %]
Verbesserung der Lebensqualität, MID = 15 % - Psychosozialer Bereich, n (%), Elternversion				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	2 (67)	2 (18)	2 (67)	4 (22)
Nein (%)	1 (33)	9 (82)	1 (33)	14 (78)
[95 %-KI]	[9,4 %; 99,2 %]	[2,3 %; 51,8 %]	[9,4 %; 99,2 %]	[6,4 %; 47,6 %]
Verbesserung der Lebensqualität, MID = 15 % - Körperlicher Bereich, n (%), Elternversion				
n (%)	3 (100)	11 (100)	3 (100)	18 (100)
Ja (%)	2 (67)	3 (27)	2 (67)	6 (33)
Nein (%)	1 (33)	8 (73)	1 (33)	12 (67)
[95 %-KI]	[9,4 %; 99,2 %]	[6 %; 61 %]	[9,4 %; 99,2 %]	[13,3 %; 59 %]
Hinweis: Das 95 %-Konfidenzintervall basiert auf der Methode von Clopper-Pearson. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important difference; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; ITT: Intention-To-Treat; SD: Standard Deviation (Standardabweichung) Quelle: Dossierspezifische Analysen [40]				

PedsQL™-Elternversion der ITT-PopulationAmicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020Page 7 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Baseline [1]						
n	1		2		3	
Mean (SD)	97.830 (NE)		59.240 (26.8983)		72.103 (29.2943)	
Median	97.830		59.240		78.260	
Min, Max	97.83, 97.83		40.22, 78.26		40.22, 97.83	
Month 1						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	95.650 (NE)	-2.180 (NE)	73.915 (29.2106)	14.675 (2.3122)	81.160 (24.1681)	9.057 (9.8676)
Median	95.650	-2.180	73.915	14.675	94.570	13.040
Min, Max	95.65, 95.65	-2.18, -2.18	53.26, 94.57	13.04, 16.31	53.26, 95.65	-2.18, 16.31
Month 3						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	95.650 (NE)	-2.180 (NE)	80.980 (22.2880)	21.740 (4.6103)	85.870 (17.8917)	13.767 (14.1898)
Median	95.650	-2.180	80.980	21.740	95.650	18.480
Min, Max	95.65, 95.65	-2.18, -2.18	65.22, 96.74	18.48, 25.00	65.22, 96.74	-2.18, 25.00

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 8 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Month 6						
n	1	1	1	1	2	2
Mean (SD)	96.740 (NE)	-1.090 (NE)	81.520 (NE)	3.260 (NE)	89.130 (10.7622)	1.085 (3.0759)
Median	96.740	-1.090	81.520	3.260	89.130	1.085
Min, Max	96.74, 96.74	-1.09, -1.09	81.52, 81.52	3.26, 3.26	81.52, 96.74	-1.09, 3.26
Month 9						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						
Month 12/ET						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 9 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score						
Baseline [1]						
n	1		2		3	
Mean (SD)	96.670 (NE)		59.165 (22.3941)		71.667 (26.8258)	
Median	96.670		59.165		75.000	
Min, Max	96.67, 96.67		43.33, 75.00		43.33, 96.67	
Month 1						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	96.670 (NE)	0.000 (NE)	70.835 (29.4651)	11.670 (7.0711)	79.447 (25.6238)	7.780 (8.3903)
Median	96.670	0.000	70.835	11.670	91.670	6.670
Min, Max	96.67, 96.67	0.00, 0.00	50.00, 91.67	6.67, 16.67	50.00, 96.67	0.00, 16.67
Month 3						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	96.670 (NE)	0.000 (NE)	79.165 (22.3941)	20.000 (0.0000)	85.000 (18.7853)	13.333 (11.5470)
Median	96.670	0.000	79.165	20.000	95.000	20.000
Min, Max	96.67, 96.67	0.00, 0.00	63.33, 95.00	20.00, 20.00	63.33, 96.67	0.00, 20.00

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 10 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score						
Month 6						
n	1	1	1	1	2	2
Mean (SD)	95.000 (NE)	-1.670 (NE)	75.000 (NE)	0.000 (NE)	85.000 (14.1421)	-0.835 (1.1809)
Median	95.000	-1.670	75.000	0.000	85.000	-0.835
Min, Max	95.00, 95.00	-1.67, -1.67	75.00, 75.00	0.00, 0.00	75.00, 95.00	-1.67, 0.00
Month 9						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						
Month 12/ET						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 11 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Physical Score Baseline [1]						
n	1		2		3	
Mean (SD)	100.000 (NE)		59.380 (35.3553)		72.920 (34.2782)	
Median	100.000		59.380		84.380	
Min, Max	100.00, 100.00		34.38, 84.38		34.38, 100.00	
Month 1						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	93.750 (NE)	-6.250 (NE)	79.690 (28.7227)	20.310 (6.6327)	84.377 (21.8721)	11.457 (16.0356)
Median	93.750	-6.250	79.690	20.310	93.750	15.620
Min, Max	93.75, 93.75	-6.25, -6.25	59.38, 100.00	15.62, 25.00	59.38, 100.00	-6.25, 25.00
Month 3						
n	1	1	2	2	3	3
Mean (SD)	93.750 (NE)	-6.250 (NE)	84.375 (22.0971)	24.995 (13.2583)	87.500 (16.5359)	14.580 (20.3300)
Median	93.750	-6.250	84.375	24.995	93.750	15.620
Min, Max	93.75, 93.75	-6.25, -6.25	68.75, 100.00	15.62, 34.37	68.75, 100.00	-6.25, 34.37

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 12 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (ages 8-12)

Score Type Visit Statistics	Male N=1		Female N=2		Overall N=3	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Physical Score						
Month 6						
n	1	1	1	1	2	2
Mean (SD)	100.000 (NE)	0.000 (NE)	93.750 (NE)	9.370 (NE)	96.875 (4.4194)	4.685 (6.6256)
Median	100.000	0.000	93.750	9.370	96.875	4.685
Min, Max	100.00, 100.00	0.00, 0.00	93.75, 93.75	9.37, 9.37	93.75, 100.00	0.00, 9.37
Month 9						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						
Month 12/ET						
n	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)						
Median						
Min, Max						

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.
[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.
Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.
Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Abbildung 4-53: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der ITT (Version für 8- bis 12-Jährige)

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 19 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=9		Female N=10		Overall N=19	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Baseline [1]						
n	9		8		17	
Mean (SD)	73.431 (20.0209)		78.668 (13.1583)		75.895 (16.8353)	
Median	79.350		79.345		79.350	
Min, Max	46.74, 98.91		59.78, 100.00		46.74, 100.00	
Month 1						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	65.581 (19.1077)	-7.850 (11.3034)	77.174 (17.9933)	1.554 (11.1912)	71.036 (18.9676)	-3.736 (11.8935)
Median	65.220	-4.350	71.195	0.000	66.300	-2.715
Min, Max	42.39, 97.83	-26.08, 4.35	56.52, 100.00	-15.22, 16.31	42.39, 100.00	-26.08, 16.31
Month 3						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	71.256 (21.1126)	-2.176 (7.7619)	74.188 (23.7486)	-2.791 (14.9572)	72.635 (21.7231)	-2.445 (11.0326)
Median	70.650	-2.170	77.720	0.000	72.830	-1.630
Min, Max	42.39, 100.00	-14.13, 10.87	35.87, 100.00	-26.09, 14.14	35.87, 100.00	-26.09, 14.14

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Amicus Therapeutics
Protocol: ATL001-020

Page 20 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=9		Female N=10		Overall N=19	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Total Score						
Month 6						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	79.884 (15.7237)	6.453 (10.2664)	83.794 (12.8563)	8.499 (13.9633)	81.724 (14.1412)	7.348 (11.6319)
Median	82.610	2.170	83.150	6.520	82.610	3.800
Min, Max	52.17, 100.00	-7.13, 26.09	68.48, 100.00	-6.52, 36.65	52.17, 100.00	-7.13, 36.65
Month 9						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	74.114 (18.6859)	0.683 (6.2107)	83.153 (15.2833)	7.300 (7.1204)	78.368 (17.2741)	3.578 (7.2349)
Median	70.650	2.170	84.785	4.350	81.520	2.180
Min, Max	50.00, 100.00	-14.13, 7.55	61.96, 100.00	0.00, 18.48	50.00, 100.00	-14.13, 18.48
Month 12/ET						
n	9	9	7	6	16	15
Mean (SD)	72.759 (22.1114)	-0.672 (9.9333)	83.851 (16.1417)	8.697 (8.6699)	77.612 (19.9318)	3.075 (10.2859)
Median	69.570	1.090	90.220	12.505	82.065	1.090
Min, Max	39.13, 100.00	-19.57, 15.22	55.43, 100.00	-4.35, 16.31	39.13, 100.00	-19.57, 16.31

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 21 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=9		Female N=10		Overall N=19	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score						
Baseline [1]						
n	9		8		17	
Mean (SD)	74.629 (21.6781)		77.293 (13.9418)		75.882 (17.9412)	
Median	83.330		79.170		81.670	
Min, Max	36.67, 100.00		56.67, 100.00		36.67, 100.00	
Month 1						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	63.333 (21.6831)	-11.296 (11.2970)	75.834 (20.1781)	0.237 (12.5640)	69.216 (21.3207)	-6.250 (12.8888)
Median	60.000	-10.000	75.835	0.000	68.330	-3.335
Min, Max	30.00, 100.00	-28.33, 1.67	45.00, 100.00	-18.34, 18.33	30.00, 100.00	-28.33, 18.33
Month 3						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	71.110 (23.3622)	-3.519 (8.6395)	75.415 (27.7135)	-1.431 (18.2683)	73.136 (24.7754)	-2.606 (13.2078)
Median	71.670	0.000	82.500	3.330	80.000	0.000
Min, Max	31.67, 100.00	-16.67, 11.67	20.00, 100.00	-36.67, 18.33	20.00, 100.00	-36.67, 18.33

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 22 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=9		Female N=10		Overall N=19	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Psychosocial Score						
Month 6						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	81.482 (12.9493)	6.853 (15.3312)	84.585 (13.0547)	9.524 (15.5658)	82.942 (12.6867)	8.022 (14.9716)
Median	80.000	1.670	81.670	5.000	80.000	2.505
Min, Max	58.33, 100.00	-10.00, 40.00	66.67, 100.00	-1.67, 43.33	58.33, 100.00	-10.00, 43.33
Month 9						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	73.304 (20.5480)	-1.324 (8.3601)	82.918 (18.4885)	7.380 (8.9669)	77.828 (19.6244)	2.484 (9.4512)
Median	68.330	0.000	90.000	10.000	83.330	0.835
Min, Max	40.38, 100.00	-21.67, 8.34	51.67, 100.00	-5.00, 18.33	40.38, 100.00	-21.67, 18.33
Month 12/ET						
n	9	9	7	6	16	15
Mean (SD)	71.667 (22.8371)	-2.962 (13.0647)	83.810 (16.2360)	8.333 (8.0263)	76.979 (20.5500)	1.556 (12.3835)
Median	66.670	1.670	90.000	11.665	81.665	1.670
Min, Max	40.00, 100.00	-30.00, 8.33	56.67, 100.00	-3.33, 15.00	40.00, 100.00	-30.00, 15.00

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Amicus Therapeutics
Protocol: ATL001-020

Page 23 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (Ages 13-18)

Score Type Visit Statistics	Male N=9		Female N=10		Overall N=19	
	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Physical Score						
Baseline [1]						
n	9		8		17	
Mean (SD)	71.183 (23.0587)		81.253 (14.5605)		75.922 (19.6327)	
Median	78.130		78.125		78.130	
Min, Max	31.25, 100.00		59.38, 100.00		31.25, 100.00	
Month 1						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	69.794 (18.4856)	-1.389 (14.8315)	79.690 (17.7547)	4.017 (11.3688)	74.451 (18.2946)	0.976 (13.2925)
Median	65.630	0.000	75.005	3.120	68.750	1.560
Min, Max	40.63, 93.75	-34.37, 9.38	59.38, 100.00	-9.37, 25.00	40.63, 100.00	-34.37, 25.00
Month 3						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	71.529 (22.8269)	0.346 (8.6216)	71.878 (22.7810)	-5.357 (16.9930)	71.693 (22.0820)	-2.149 (12.7940)
Median	71.880	-3.130	71.880	0.000	71.880	-1.565
Min, Max	40.63, 100.00	-12.50, 15.62	37.50, 100.00	-34.37, 12.50	37.50, 100.00	-34.37, 15.62

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.

[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.

Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.

Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

Table Generation: 11MAY2021 13:09

Amicus Therapeutics
Protocol: AT1001-020

Page 24 of 24
Data Cut-off Date: 19MAR2021

Table 14.2.2.4.1
Summary of Observed and Change from Baseline PedsQL Score by Sex and Overall
(Intent-to-Treat Population)

Category: Parent Report (Ages 13-18)

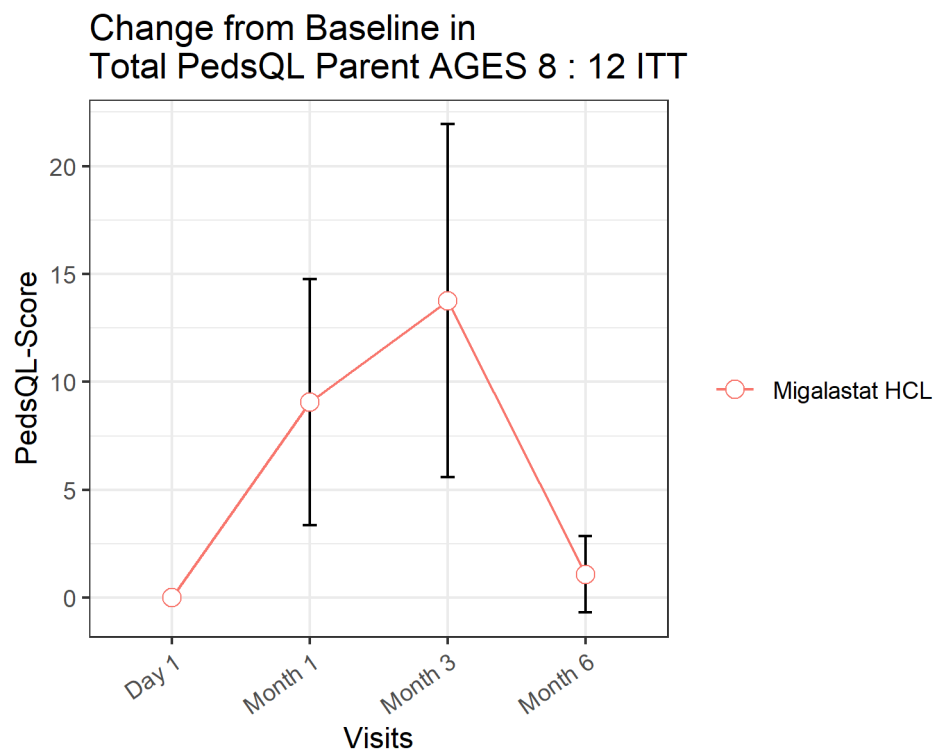
Score Type	Male N=9		Female N=10		Overall N=19	
Visit Statistics	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline	Observed Values	Change from Baseline
Physical Score						
Month 6						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	77.432 (22.8979)	6.249 (4.9403)	82.425 (14.3633)	6.697 (13.1869)	79.782 (18.9477)	6.445 (9.0899)
Median	90.630	6.250	85.940	9.370	90.630	6.250
Min, Max	40.63, 100.00	0.00, 15.62	62.50, 100.00	-15.62, 25.00	40.63, 100.00	-15.62, 25.00
Month 9						
n	9	9	8	7	17	16
Mean (SD)	75.350 (18.1173)	4.167 (9.2439)	83.595 (15.0088)	7.141 (10.6294)	79.230 (16.7531)	5.468 (9.6483)
Median	78.130	0.000	81.250	6.250	78.130	1.560
Min, Max	43.75, 100.00	-6.25, 25.00	65.63, 100.00	-6.25, 25.00	43.75, 100.00	-6.25, 25.00
Month 12/ET						
n	9	9	7	6	16	15
Mean (SD)	75.002 (21.5369)	3.819 (12.2808)	83.930 (18.6120)	9.373 (10.4577)	78.908 (20.1709)	6.041 (11.5401)
Median	75.000	0.000	90.630	12.495	89.065	6.250
Min, Max	37.50, 100.00	-12.50, 31.25	53.13, 100.00	-6.25, 18.75	37.50, 100.00	-12.50, 31.25

PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; ET = Early Termination.
[1] Baseline is defined as the last non-missing assessment prior to the first dose of study drug.
Note: Psychosocial Score = Sum of the items item scores over the number of items answered in the Emotional, Social, and School Functioning Scales; Physical Score = Physical Functioning Scale Score; Total Score: Sum of all the items item scores over the number of items answered on in all the Scales.
Note: Subjects 2010-5122, 2017-5102, and 2034-5139 turned 13 during the course of the study and switched from the 8-12 version to the 13-18 version. Due to the change in version, Month 9 and 12 data for all three subjects and Month 6, 9, and 12 data for 2017-5102 is not included in the summary.

Reference: Listing 16.2.6.5.1-4
Program: T-14-02-02-04-01.sas

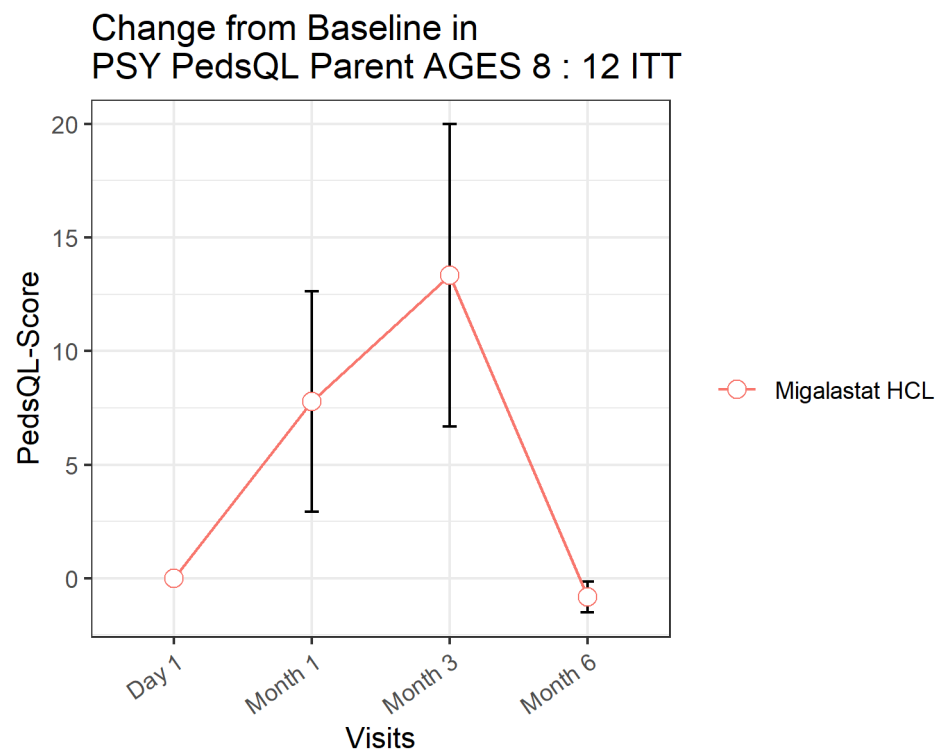
Table Generation: 11MAY2021 13:09

Abbildung 4-54: Ergebnisse der Elternversion des PedsQL™ der ITT (Version für 13- bis 18-Jährige)



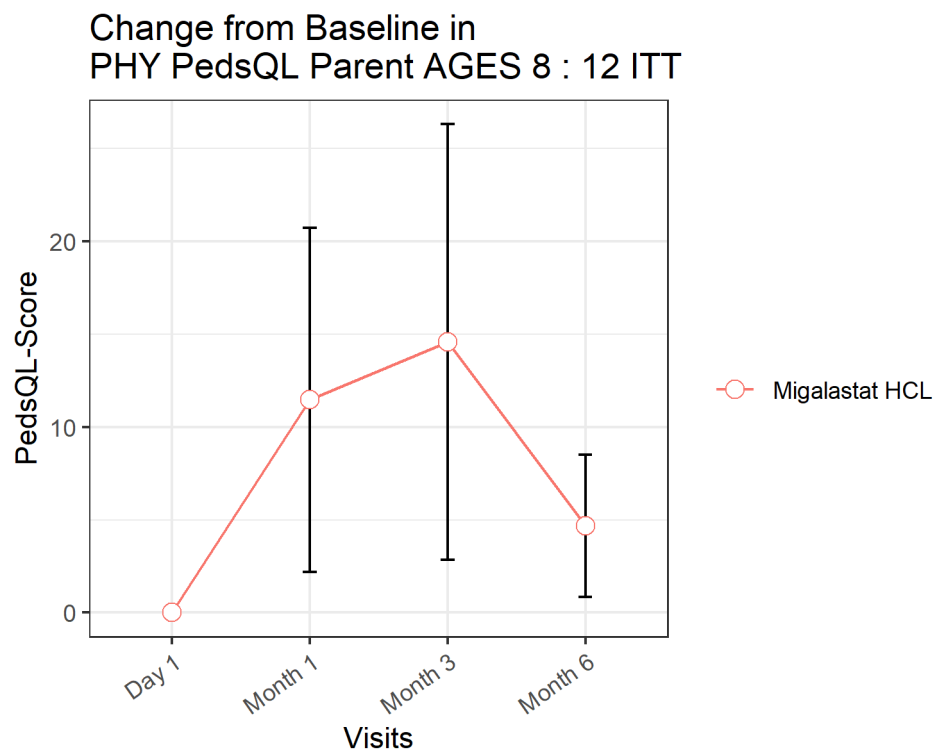
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-55: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Elternversion Gesamtscore für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



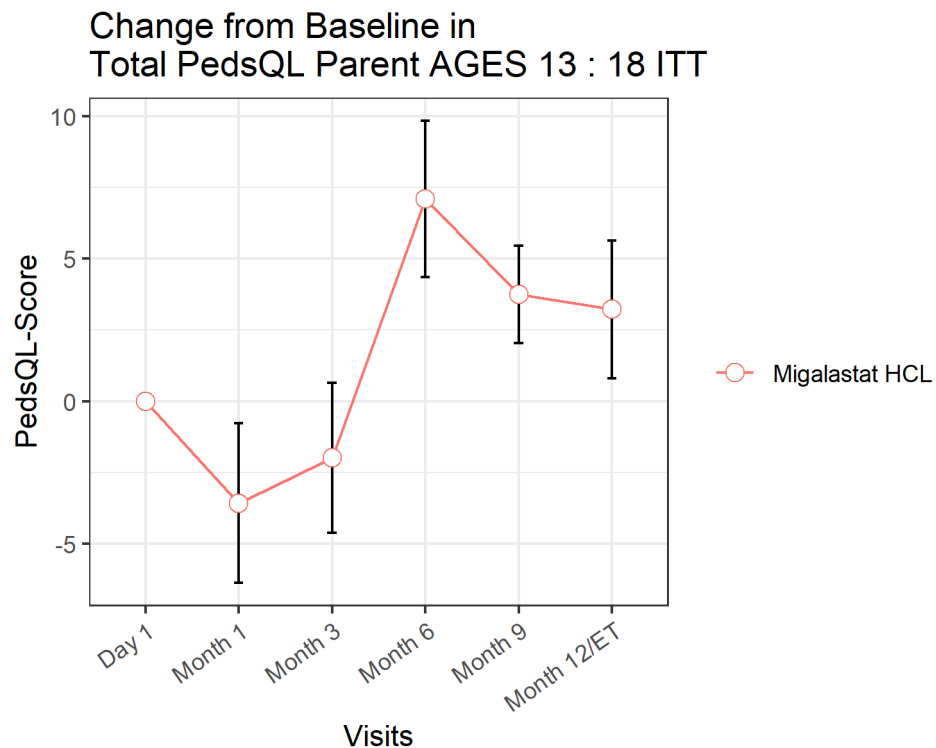
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-56: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



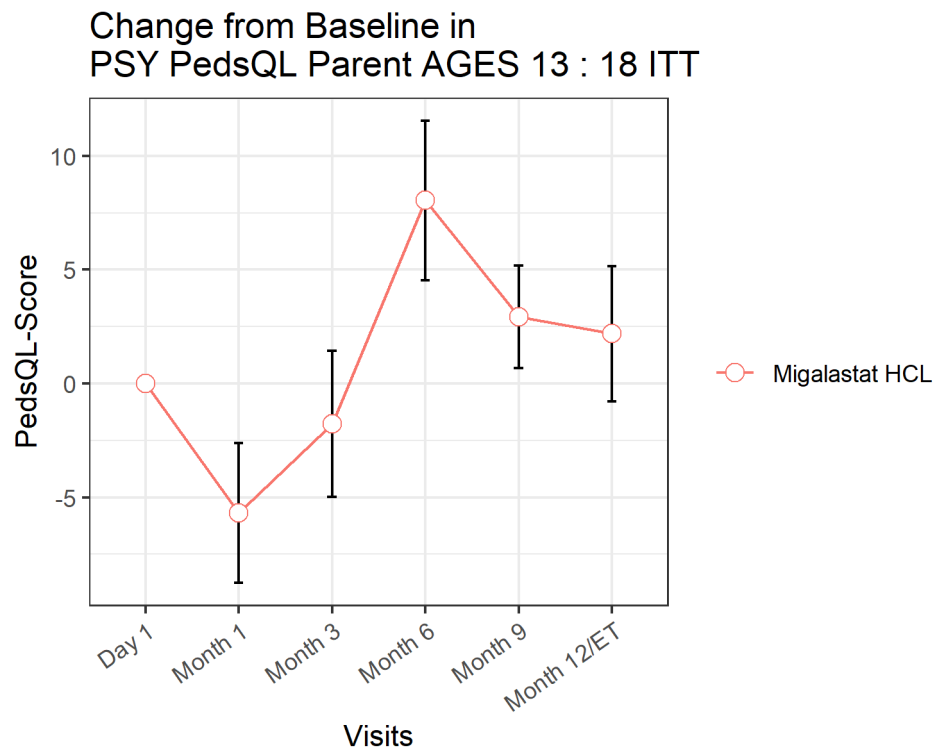
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-57: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



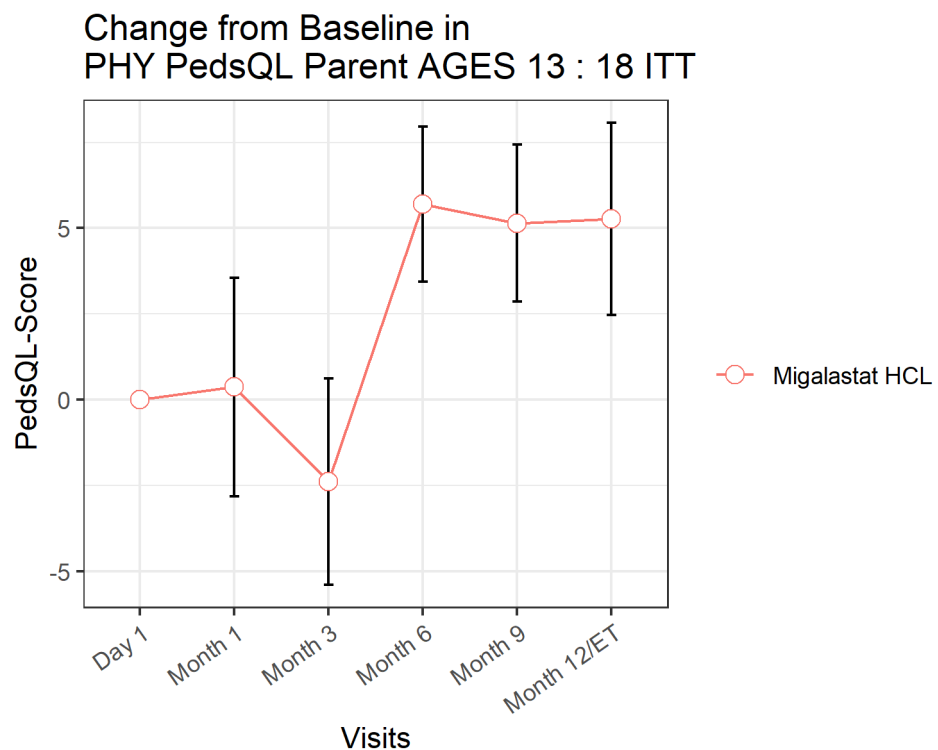
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-58: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore Elternversion für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



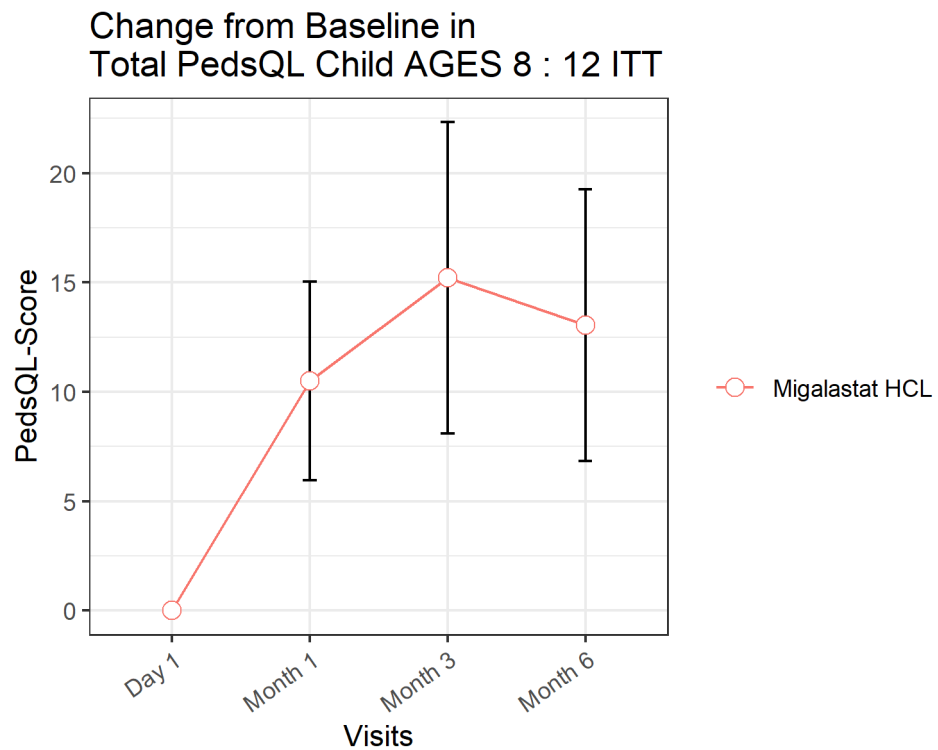
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-59: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



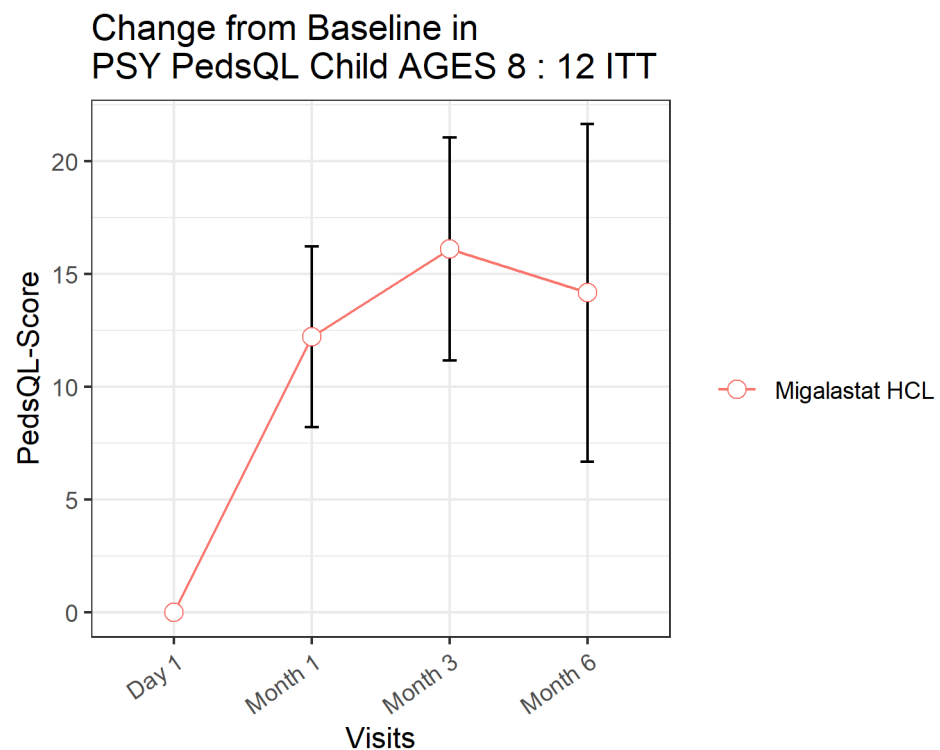
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-60: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™-Elternversion für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



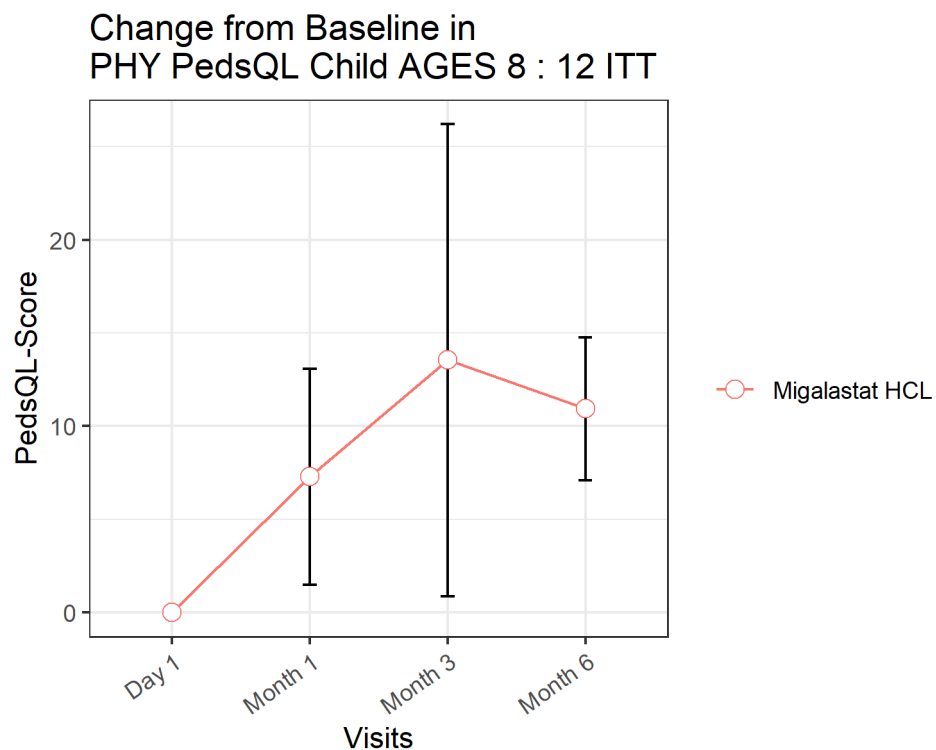
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-61: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



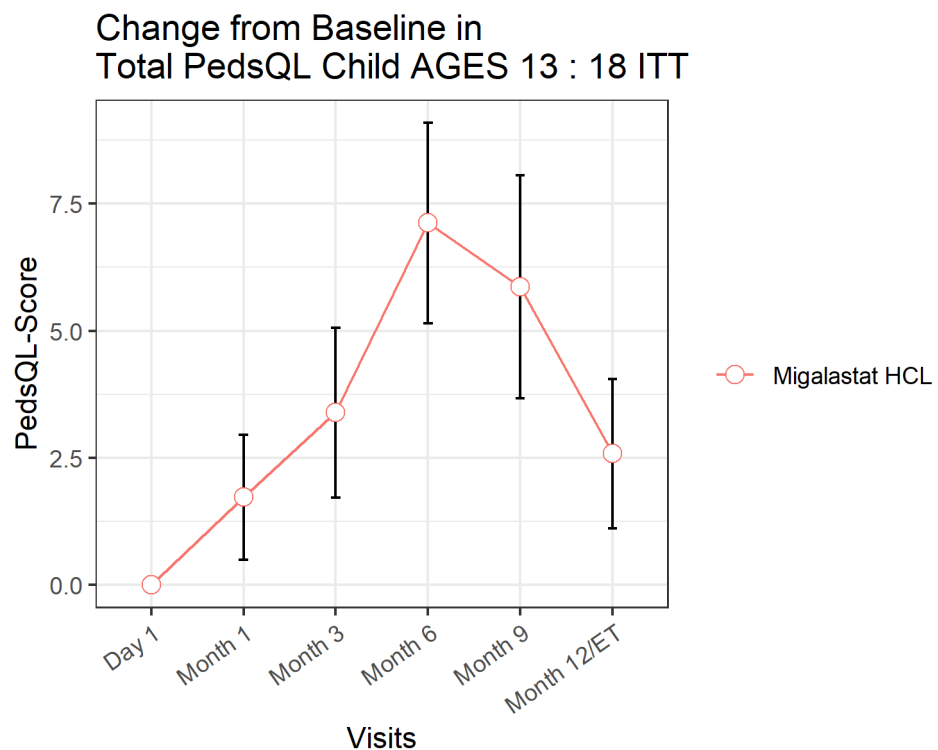
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-62: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



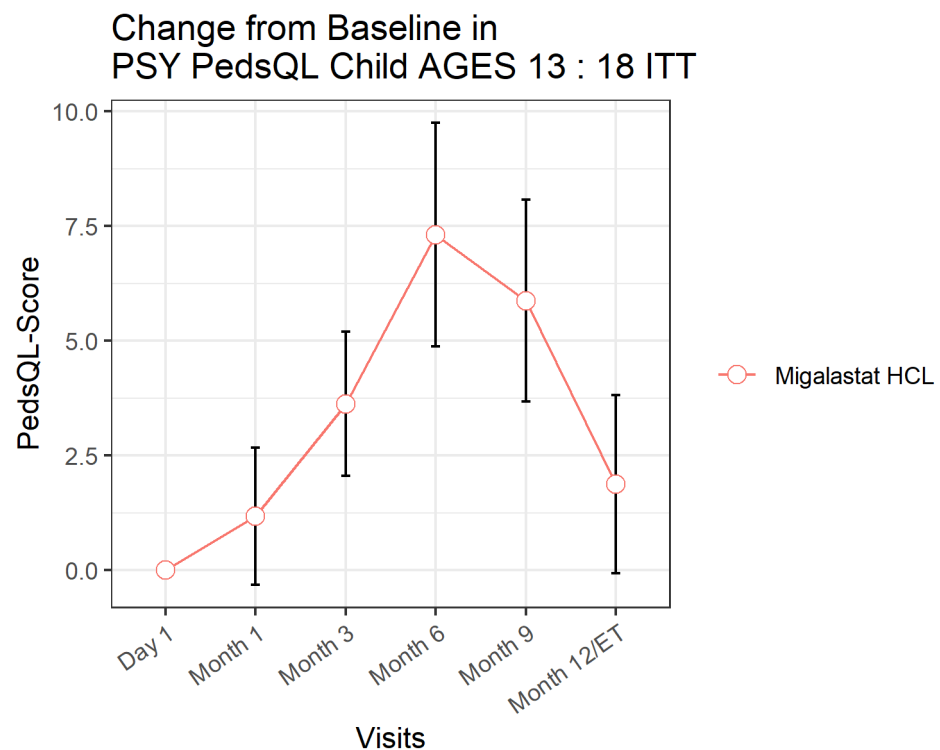
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-63: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 8- bis 12-Jährige)



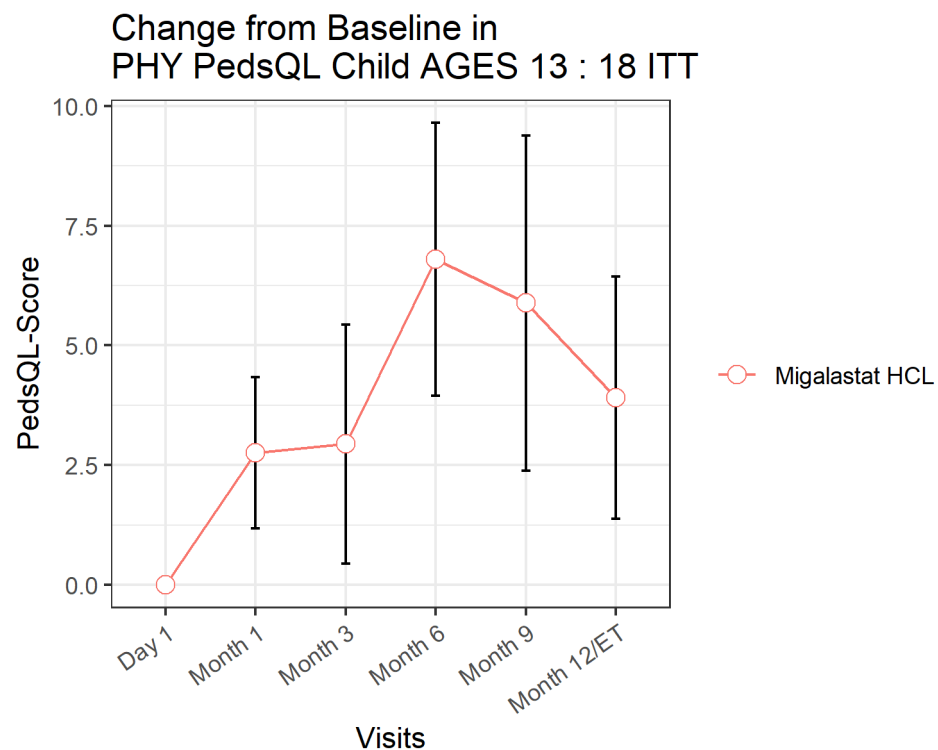
Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-64: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline des PedsQL™-Gesamtscore für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-65: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala psychosozialer Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)



Die schwarzen Balken zeigen den SE (Standardfehler) an.

Abbildung 4-66: Durchschnittliche, monatsbezogene Veränderung zu Baseline der Subskala körperlicher Bereich des PedsQL™ für die ITT-Population (Version für 13- bis 18-Jährige)