# Nutzenbewertung



von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Migalastat

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2021



# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	5
1 Fragestellung	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	7
2.3 Endpunkte	13
2.3.1 Mortalität	13
2.3.2 Morbidität	14
2.3.3 Lebensqualität	20
2.3.4 Sicherheit	21
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	23
2.4 Statistische Methoden	24
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	25
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	26
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	26
3.2 Mortalität	29
3.3 Morbidität	29
3.3.1 PGI-C	29
3.4 Lebensqualität	32
3.4.1 PedsQL	32
3.5 Sicherheit	35
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	37
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Migalastat	37
4.2 Design und Methodik der Studie	37
4.3 Mortalität	38
4.4 Morbidität	39
4.5 Lebensqualität	39
4.6 Sicherheit	40
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	43
Referenzen	45



# **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie AT1001-020	7
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie AT1001-020 . 1	11
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie AT1001-020	12
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung	13
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AT1001-020 2	23
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021)	26
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)	27
Tabelle 9:	Begleitmedikation ≥ 20 % in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Sicherheitspopulation)	29
Tabelle 10:	Ergebnisse Responderanalysen für den PGI-C in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)	30
Tabelle 11:	Veränderungen im PedsQL in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)	33
Tabelle 12:	Zusammenfassung der UE in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt 19.03.2021, mITT-Sicherheitspopulation)	35
Tabelle 13:	UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt 19.03.2021, mITT-Sicherheitspopulation)	35
Tabelle 14:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)	43



# Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

BPI Brief Pain Inventory

eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPAR European Public Assessment Report

ERT Enzymersatztherapie

FABPRO-GI Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal

FPHPQ Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire

FOS Fabry Outcome Survey

GLA α-Galaktosidase A

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV Gesetzliche Krankenversicherung

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT Intention to Treat

LVMi linksventrikulärer Massenindex

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities

mITT modified Intention to Treat

MSSI Mainz Severity Score Index

MW Mittelwert

PedsQL Pediatric Quality of Life Inventory

PGI-C Patient Global Impression of Change

pU pharmazeutischer Unternehmer

SAP Statistischer Analyseplan

SD Standardabweichung SGB Sozialgesetzbuch

SUE Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

TEAE Treatment-Emergent Adverse Event

UE Unerwünschtes Ereignis

VerfO Verfahrensordnung des G-BA



# Hintergrund

Migalastat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Migalastat zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Migalastat in seiner Sitzung am 23. November 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. August 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie f
   ür die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapie-kosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<a href="http://www.g-ba.de">http://www.g-ba.de</a>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



# 1 Fragestellung

Migalastat (Galafold®) ist ein Arzneimittel mit dem Status "Orphan Drug". Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Die Zulassung von Migalastat umfasste bisher die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen [13].

Am 23.07.2021 erfolgte die folgende Zulassungserweiterung [10]:

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

Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß Zulassungserweiterung auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis < 16 Jahren.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit [3].



# 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

# 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Dossier vom relevant für die für die Nutzen-		•					
Studien zum Wir	Studien zum Wirkstoff								
AT1001-020 <sup>1)</sup>	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Ja	-					
AT1001-036 (NCT04049760) <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Nein	Studie noch laufend (N = 15). Es liegen noch keine Ergebnisdaten vor.					

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [10].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

## Zur Nutzenbewertung für Migalastat herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Migalastat [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [10]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie AT1001-020 [1,5,6,7,8]

# 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Migalastat basieren auf der Zulassungsstudie AT1001-020. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie AT1001-020

Charakteris- tikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<ul> <li>Die Studie AT1001-020 ist eine abgeschlossene, einarmige, zweistufige, offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie zur Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 45 kg mit Morbus-Fabry-Diagnose und <i>amenable</i> (= Migalastat-sensitiv) GLA-Mutation mit Migalastat. Die Studie besteht aus zwei aufeinanderfolgenden Stufen mit einer Studiendauer von insgesamt 12 Monaten. Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:         <ul> <li>Screening (Tag -30 bis -14)¹¹: Bluttest zur Bestätigung der GLA-Mutation (Genotypisierung)²¹</li> <li>Stufe 1 (Monat 0 bis 1): Untersuchung der Sicherheit und Pharmakokinetik</li> <li>Stufe 2 (Monat 1 bis 12): Untersuchung der Pharmakodynamik, Sicherheit und Wirksamkeit</li> <li>Sicherheitsnachbeobachtung: 30 Tage³¹</li> </ul> </li> <li>Patientinnen und Patienten, die die Studie AT1001-020 abgeschlossen haben, können anschließend an einer Langzeit-Extensionsstudie teilnehmen (AT1001-036). Die Extensionsstudie ist noch laufend [4].</li> </ul>

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde Stufe 2 der Studie AT1001-020 vom pU herangezogen. Die Ergebnisse der Stufe 1 wurden unterstützend deskriptiv dargestellt [2].

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Offene, einarmige Langzeit-Extensionsstudie, in die Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, welche die Studie AT1001-020 abgeschlossen haben [4].



Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul> <li>Wesentliche Einschlusskriterien</li> <li>Männliche oder weibliche mit Morbus Fabry diagnostizierte Personen, die zu Studienbeginn zwischen 12 und &lt; 18 Jahre alt waren und die nach Ansicht des Prüfpersonals hinsichtlich ihrer Erkrankung von einer Behandlung profitieren könnten.</li> <li>Bestätigte amenable (= Migalastat-sensitiv)<sup>4</sup>) GLA-Mutation, die mit dem Migalastat-Amenabilitäts-Assay bestimmt wurde         <ul> <li>bei Studienteilnehmenden ohne bekannte GLA-Mutation muss die GLA-Genotypisierung vor der zweiten Studienvisite durchgeführt worden sein;</li> <li>bei Studienteilnehmenden mit einer GLA-Mutation, die noch nicht mit dem Migalastat-Amenabilitäts-Assay getestet wurden, muss die Amenabilitätsprüfung vor der zweiten Studienvisite abgeschlossen sein.</li> <li>≥ 45 kg Körpergewicht bei Screening.</li> </ul> </li> <li>Therapie-naiv o. Abbruch der ERT-Behandlung mindestens 14 Tage vor Screening.</li> <li>Mindestens eine Komplikation (z. B. abweichende Laborwerte und/oder Anzeichen/Symptome) von Morbus Fabry, wie:         <ul> <li>Hornhauttrübung;</li> <li>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;</li> <li>Morbus-Fabry-bezogene gastrointestinale Anzeichen und Symptome (z. B. Durchfall, Bauchschmerzen), die anhaltend sind oder sich mindestens zweimal in den letzten 3 Monaten oder länger wiederholt haben;</li> <li>Hypohidrose (über mindestens 3 Monate);</li> <li>LVMi über dem Normalbereich bezogen auf Alter und Geschlecht;</li> <li>Rhythmus- und/oder Leitungsstörung, z. B.: Episoden von Tachykardie oder Bradykardie, Arrhythmie oder abnormales PR-, QRS- oder QT-Intervall</li> <li>reduzierte geschätzte eGFR nach der Schwartz-Formel in Bezug auf Alter und</li> </ul> </li></ul>
	Geschlecht oder Hyperfiltration (> 135 ml/min/1,73 m²);  O Proteinurie oder Albuminurie im Spontanurin (vorzugsweise am frühen Morgen) oder wie vom Prüfpersonal bestimmt (basierend auf den Messwerten lokaler Labore, die in der Krankenakte dokumentiert wurden);  O Plasma-Lyso-Gb <sub>3</sub> -Spiegel über dem Normalwert (basierend auf den Messwerten lokaler Labore, die in der Krankenakte dokumentiert wurden);  O Schwerhörigkeit und/oder Tinnitus.
	<ul> <li>Wesentliche Ausschlusskriterien</li> <li>Moderate oder schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m² bei Screening).</li> <li>Fortgeschrittene Nierenerkrankung, die eine Dialyse oder eine Nierentransplantation erforderlich macht.</li> <li>Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Migalastat (inkl. Hilfsstoffen) oder anderen Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol) in der Vorgeschichte.</li> <li>Personen, die eine Gentherapie erhalten haben oder während der Studiendauer den Beginn einer Gentherapie erwarten.</li> <li>Personen, die eine Behandlung mit Glyset (Miglitol) oder Zavesca (Miglustat) innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening oder während der Studie benötigen.</li> <li>Personen, die eine Behandlung mit Replagal (Agalsidase Alfa) oder Fabrazyme (Agalsidase Beta) innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Screening oder während der Studie benötigen.</li> <li>Personen, die ein Prüf-/Studienmedikament, Biologikum oder Medizinprodukt jeglicher Art innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening erhielten.</li> </ul>
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Screening: N = 26 ITT-Population: N = 22 mITT-Population: N = 15 (Personen im Alter von 12 bis < 16 Jahre bei Studieneinschluss) Für die Nutzenbewertung ist die mITT-Population die relevante Studienpopulation.



Charakteris- tikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	Orte der Studiendurchführung  1 Studienzentrum in Großbritannien und 7 Studienzentren in den Vereinigten Staaten.  Zeitraum der Durchführung  Stufe 1  Einschluss erste/r Patient/in: 27.08.2018  Letzte/r Patient/in letzte Visite: k. A.  Stufe 2  Einschluss erste/r Patient/in: 27.09.2018  Letzte/r Patient/in letzte Visite: 02.02.2021  Datenschnitte
	<ul> <li>Interim-Datenschnitt: 31.01.2020 (Stufe 1: Interimsanalyse für PK und Sicherheit, N = 9)</li> <li>Finaler Datenschnitt: 19.03.2021</li> </ul>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative	Primäre Zielkriterien  Stufe 1  Charakterisierung der PK von Migalastat bei Jugendlichen mit Morbus Fabry und Validierung der Extrapolation der Migalastat-Plasmaexposition bei Erwachsenen auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 45 kg.
Endpunkte gemäß	Stufe 1 und 2 Untersuchung der Sicherheit.
Studien- protokoll	Sekundäre Zielkriterien Stufe 1 Keine.
	<ul> <li>Stufe 2</li> <li>Charakterisierung der PD.</li> <li>Untersuchung der Wirksamkeit.</li> <li>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Migalastat und dem Ansprechen.</li> </ul>
	<ul> <li>Endpunkte Sicherheits-Endpunkte  Inzidenz UE, SUE und UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen.</li> <li>Veränderung von Laborwerten im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung von Vitalzeichen im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung von Ergebnissen der körperlichen Untersuchung im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung des Körpergewichts und der Körpergröße im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung im 12-Kanal-EKG im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung der ECHO-Parameter nach 12 Monaten bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung des Tanner-Stadiums nach 12 Monaten bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Einnahme von Begleitmedikamenten.</li> </ul>
	<ul> <li>PK-Endpunkte</li> <li>Populations-PK-Modell, das den Zusammenhang zwischen K\u00f6rpergewicht und Alter und Migalastat-PK bei p\u00e4diatrischen Studienteilnehmenden beschreibt.</li> <li>PK-Parameter basierend auf simulierten Plasmakonzentrationsdaten f\u00fcr Migalastat nach Verabreichung mehrerer Dosen bei Steady-State-Konzentration.</li> </ul>



Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul> <li>Wirksamkeitsendpunkte</li> <li>Veränderung der eGFR nach Monat 1, 3, 6 und 12 bzw. vorzeitigem Abbruch und jährliche Änderungsrate im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung der Urinprotein- und -albuminspiegel nach Monat 3, 6 und 12 bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung des LVMi und anderer ECHO-Parameter nach Monat 12 bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung gastrointestinaler Anzeichen und Symptome sowie Schmerz im Short FABPRO-GI Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) nach Monat 12 bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Mittelwert im PGI-C nach Monat 3, 6 und 12 bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung im FPHPQ nach Monat 12 bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>Veränderung im PedsQL nach Monat 12 bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.</li> <li>PD-Endpunkt</li> </ul>
	Veränderung des Plasma-Lyso-Gb <sub>3</sub> -Spiegels nach Monat 3, 6 und 12 bzw. vorzeitigem Abbruch im Vergleich zu Baseline.
Subgruppen- analysen	Subgruppenauswertungen waren gemäß SAP vom 20.10.2020 definiert für alle Wirksamkeitsendpunkte:  • Geschlecht (männlich, weiblich)  • ERT-Status (ERT-naiv, ERT-behandelt)
	Zudem war eine Subgruppenanalyse am Ende von Stufe 1 für PK-Analysen geplant:  • Alter (12- bis < 16-Jährige, 16- bis < 18-Jährige)

1) Screeningphase kann auch länger sein, wenn eine GLA-Genotypisierung erforderlich ist.

<sup>2)</sup> Bei Studienteilnehmenden mit einer dokumentierten Mutation (d. h. diejenigen, die über einen vollständigen Genotyp-Bericht verfügen), die bekanntermaßen Migalastat-sensitiv ist, können weitere Untersuchungen zu Studienvisite 1 durchgeführt werden. Bei Studienteilnehmenden ohne eine bekannte GLA-Mutation wird das Screening erst nach Erhalt eines bestätigten Ergebnisses des Migalastat-Amenabilitäts-Assay fortgesetzt.

<sup>3)</sup> Bei allen Studienteilnehmenden, die die Einnahme der Studienmedikation oder die Teilnahme an der Studie abbrechen und nicht an der Langzeit-Extensionsstudie teilnehmen, sollte die Sicherheit für 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nachbeobachtet werden.

<sup>4)</sup> Eine GLA-Mutation lag laut Studienbericht vor, wenn laut validiertem Migalastat-Amenabilitäts-Assay ein relativer Anstieg der GLA-Aktivität um das ≥ 1,2-fache über dem Ausgangswert und ein absoluter Anstieg auf ≥ 3,0 % der Enzymaktivität des Wildtyps bei 10 μM Migalastat gemessen wurde.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ECHO: Echokardiogramm; ERT: Enzymersatztherapie; FABPRO-GI: Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal; FPHPQ: Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; GLA: α-Galaktosidase A; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; Lyso-Gb<sub>3</sub>: Globotriaosylsphingosin; mITT: modified Intention to Treat; PD: Pharmakodynamik; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PK: Pharmakokinetik; SAP: Statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Protokolländerungen

Es liegen 4 Amendments des Originalprotokolls vom 20.02.2018 vor. Die ersten 2 Personen wurden unter dem Originalprotokoll in die Studie eingeschlossen (erste Person am 27.08.2018). Vor Protokollamendment 4 waren bereits alle Patientinnen und Patienten in die Studie AT1001-020 eingeschlossen. Relevante Änderungen und die Anzahl an Personen, die unter dem jeweiligen Amendment eingeschlossen wurden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.



Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie AT1001-020

Amendment Version	Relevante Änderungen
Amendment 1 vom 10.09.2018 Einschluss <sup>1)</sup> : N = 1	<ul> <li>Zum Einschluss in die Studie durften Personen vor diesem Amendment seit 6 Monaten nicht mit einer ERT behandelt worden sein; dieser Zeitraum wurde auf 14 Tage reduziert.</li> <li>Erhöhung der Patientenanzahl von 7 bis 10 auf 20 Personen.</li> <li>Jede frühere oder geplante Anwendung einer Gentherapie wurde als Ausschlusskriterium hinzugefügt.</li> <li>Der Ablauf der GLA-Genotypisierung beim Screening wurde präzisiert.</li> <li>Studienvisiten für Monat 6, 9 und 12 bzw. vorzeitiger Abbruch wurden von ± 3 Tage auf ± 6 Tage und der Nachbeobachtungszeitraum auf + 6 Tage erhöht.</li> </ul>
Amendment 2 vom 31.10.2018 Einschluss <sup>1)</sup> : N = 15	<ul> <li>Das Studiendesign wurde in zwei Stufen getrennt: In Stufe 1 (1 Monat) wurden Pharmakokinetik und Sicherheit, in Stufe 2 (11 Monate) Sicherheit und Wirksamkeit untersucht. Die Studiendauer von insgesamt 12 Monaten blieb unverändert.</li> <li>Die Anforderung einer GLA-Genotypisierung vor Verabreichung von Migalastat wurde präzisiert.</li> <li>Informationen zum Umgang mit verpassten Dosen wurden hinzugefügt.</li> <li>Die Erhebung des PGI-C wurde von Monat 2 auf Monat 3 verschoben; zusätzlich wurde der PGI-C in Monat 9 erhoben.</li> <li>Klarstellung, dass Personen, die an der Extensionsstudie teilnehmen, nicht an der 30-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung teilnehmen müssen, da sie weiterhin unter Behandlung sind.</li> <li>Vier zusätzliche telefonische Kontakte zu Monat 7, 8, 10 und 11 wurden in Stufe 2 zur Sicherheitsüberwachung hinzugefügt.</li> </ul>
Amendment 3 vom 22.04.2019 (spezifisch für Großbritannien) Einschluss <sup>1)</sup> : N = 4	Keine relevanten Änderungen vorgenommen.
Amendment 4 vom 13.06.2019 Einschluss <sup>1)</sup> : N = 0	Korrektur der Auswertung für den Wirksamkeitsendpunkt mittlerer PGI-C-Wert zu Monat 2, 6 und 12 bzw. vorzeitigem Abbruch zu mittlerer PGI-C-Wert zu Monat 3, 6 und 12 bzw. vorzeitigem Abbruch.

<sup>1)</sup> Anzahl an Personen, die zwischen diesem und dem nächsten Amendment-Datum eingeschlossen wurden.

Abkürzungen: ERT: Enzymersatztherapie; GLA: α-Galaktosidase A; PGI-C: Patient Global Impression of Change.



## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie AT1001-020

#### Intervention

123 mg Migalastat<sup>1)</sup> (1 Kapsel) wurde einmal an jedem zweiten Tag mit Wasser für die Dauer von 12 Monaten eingenommen; die Einnahme sollte immer zur gleichen Tageszeit erfolgen. Dazu mussten die Studienteilnehmenden das Datum und die Uhrzeit der Verabreichung von Migalastat in ein Dosierungstagebuch eintragen, das in der Dosierungsmappe ihres Studienmedikaments bereitgestellt wurde. Die Studienmedikation soll nicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Wenn eine Dosis an einem Tag ganz ausgelassen 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 Zeitpunkt erfolgen (alle 2 Tage). Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Migalastat nichts essen. Während dieses Zeitraums durfte Wasser getrunken werden.

## Dosisunterbrechung

Die Behandlung wurde ausgesetzt, wenn ein unerwünschtes Ereignis (z. B. abnormes Ergebnis einer Untersuchung oder eines Labortests) auftrat oder aus nicht definierten administrativen Gründen. Jede Dosisunterbrechung musste im eCRF der/des Studienteilnehmenden und der Original-Krankenakte dokumentiert werden.

# Nicht erlaubte Begleitmedikation

- ERT (Replagal® [agalsidase alfa], Fabrazyme® [agalsidase beta])
- Glyset® (Miglitol)
- Zavesca® (Miglustat)
- Andere Prüfpräparate / experimentelle Therapie.

#### **Erlaubte Begleitmedikation**

Keine Angabe. Die gleichzeitige Medikamenteneinnahme (ab 4 Wochen vor dem Screening) wurde im eCRF dokumentiert (Begründung für Einnahme, Datum der Einnahme, Dosierung, Häufigkeit und Art der Verabreichung).

Abkürzungen: eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; ERT: Enzymersatztherapie; SAP: Statistischer Analyseplan.

<sup>1)</sup> Im Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP wird eine Dosierung von 150 mg angegeben. Diese Angabe bezieht sich auf Migalastat HCL (Hydrochlorid) und entspricht der fachinformationskonformen Dosierung von 123 mg Migalastat als freie Base.



# 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
eGFR		Ja	Nein
LVMi		Ja	Nein
Short FABPRO-GI and Pain Question- naire for clinical trials (24h-Version)	Morbidität	Ja	Nein
FPHPQ		Ja	Nein
PGI-C		Ja	Ja
PedsQL	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse <sup>1)</sup>	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primäres Zielkriterium: Sicherheit.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FABPRO-GI: Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal; FPHPQ: Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire; LVMi: linksventrikulärer Massenindex; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

#### 2.3.1 Mortalität

#### **Todesfälle**

Die Anzahl an Todesfällen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

## **Operationalisierung**

#### Beschreibung

Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben.

# Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

## <u>Patientenrelevanz</u>

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.



## 2.3.2 Morbidität

#### eGFR

Der Endpunkt "Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate" (eGFR) wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

#### Beschreibung

Zur Bestimmung der eGFR wurden Blutproben von den Patientinnen und Patienten genommen und anhand des Serumkreatinin-Werts und der Körperlänge wurde mithilfe der modifizierten Schwartz-Formel die eGFR ermittelt.

#### Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

## <u>Patientenrelevanz</u>

In der Studie AT1001-020 weist die mITT-Population im Durchschnitt zu Baseline eine eGFR von 121,0 ml/min/1,73m² und zum Zeitpunkt nach 12 Monaten von ungefähr 116 ml/min/1,73m² auf und liegt somit im Normalbereich [12]. Es handelt sich bei der eGFR um einen Laborparameter, der insbesondere vor dem Hintergrund der vorliegenden Werte keinen direkten symptomatischen Bezug aufweist. Die eGFR wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.

#### Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

#### **LVMi**

Der Endpunkt "Linksventrikulärer Massenindex" (LVMi) wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

## **Operationalisierung**

#### Beschreibung

Der LVMi wurde mithilfe eines Echokardiogramms erhoben (M-Mode (= eindimensionale Darstellung) und 2D-Mode (= zweidimensionale Darstellung)), welches zentral ausgelesen wurde.

# Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, ob es für die Durchführung des Echokardiogramms ein Manual gab, um eine standardisierte Erhebung über die Studienzentren sicherzustellen.

#### Patientenrelevanz

Die Erfassung des LVMi durch ein bildgebendes Verfahren (Ultraschall des Herzens) ist nicht per se patientenrelevant. Es handelt sich um einen Surrogatparameter, für den keine Validierung vorgelegt wurde. Daher wird der Endpunkt "LVMi" in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.



## Short FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version)

Die Kurzversion des Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal (FABPRO-GI) and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachvollziehbarer Operationalisierung und nicht nachgewiesener Validität nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

# Beschreibung

Der FABPRO-GI wurde speziell zur Erfassung gastrointestinaler Anzeichen und Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry entwickelt [18]. In der Studie AT1001-020 wurde eine für Kinder und Jugendliche modifizierte Kurzversion des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) eingesetzt. Diese Kurzversion wurde mithilfe eines elektronischen Tagebuchs (eDiary) täglich von den Studienteilnehmenden ausgefüllt. Die Tagebucheinträge sollten immer zur ungefähr gleichen Zeit während des gesamten Studienzeitraums (vorzugsweise am Abend vor dem Zubettgehen) erfolgen.

Der FABPRO-GI (24h-Version) besteht aus 11 Items [18]. Durch 8 Fragen wird der Schweregrad des schlimmsten Auftretens von gastrointestinalen Symptomen (Blähungen, Bauchschmerzen, Krämpfe, Übelkeit, saurer Reflux, Sodbrennen, Verstopfung, Diarrhö) innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (kein/e) bis 10 (schlimmste/r) erfasst. Durch 3 weitere Fragen wird nach der Häufigkeit der Stuhlgänge, der Häufigkeit von Diarrhö sowie der Konsistenz der schlimmsten Diarrhö innerhalb der letzten 24 Stunden gefragt [18].

Laut dem Studienprotokoll beinhaltet die Kurzversion des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version), die in der Studie AT1001-020 eingesetzt wird, 4 Fragen zu gastrointestinalen Anzeichen und Symptomen sowie 2 Fragen zu Schmerzen, die sich jeweils auf die letzten 24 Stunden beziehen (Fragebogen und Manual liegen in Studienunterlagen nicht vor). Die Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten erfassen zudem die Schwere ihrer schlimmsten Diarrhö, ihrer Verstopfung, ihrer Bauchschmerzen und ihrer Gesamtschmerzen auf einer Skala von 0 (kein/e) bis 10 (schlimmste/r). Für Bauchschmerzen wurde zusätzlich auf einem Diagramm die Lokalisation jedes Bauchschmerzes angegeben.

#### Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. In den Studienunterlagen liegen die Kurzversion des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) sowie ein Manual nicht vor. Laut den Studienunterlagen besteht der Fragebogen aus 4 Fragen zu gastrointestinalen Symptomen sowie 2 Fragen zu Schmerzen. Jedoch werden in Studienbericht und Modul 4 des Nutzendossiers nur Auswertungen zu 2 gastrointestinalen Symptomen (Verstopfung und Diarrhö) sowie zu Bauchschmerzen und Gesamtschmerzen präsentiert. Es bleibt unklar, aus welchem Grund die anderen 2 Items nicht berichtet werden und welche Fragen diese Items adressieren. Zudem beinhaltet der FABPRO-GI in der vorgelegten Publikation von Shields et al. [18] nur eine Frage zu dem Schweregrad der schlimmsten Bauchschmerzen in den letzten 24 Stunden. Es ist nicht ersichtlich, woher die Frage zu den Gesamtschmerzen stammt. Der pU benennt das Instrument Short Fabry Disease Patient Reported Outcome – Gastrointestinal Signs and Symptoms and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version). Es ist daher unklar, ob noch ein zusätzlicher Fragebogen zur Erfassung der Schmerzen verwendet wurde. Zudem sollten die Studienteilnehmenden laut Studienprotokoll die Häufigkeit und



die Konsistenz ihrer Stuhlgänge anhand der Bristol Stool Scale erfassen, Auswertungen hierzu liegen jedoch nicht vor. In der Publikation [18] ist beschrieben, dass mit einer Frage die Konsistenz der schlimmsten Diarrhö in den letzten 24 Stunden erfasst wird, es finden sich aber keine Angaben, ob zusätzlich die Bristol Stool Scale verwendet werden sollte. Des Weiteren konnten keine Informationen zum Scoring des Instruments in den Studienunterlagen und der Publikation [18] identifiziert werden. Der pU legt in Modul 4 zusätzlich eine Auswertung für einen Gesamtscore vor. Anhand der vorgelegten Quelle [18] ist nicht ersichtlich, dass für den FABPRO-GI ein Gesamtscore gebildet werden soll.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität".

Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry leiden frühzeitig und häufig an gastrointestinalen Symptomen wie z. B. Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung [18]. Gastrointestinale Symptome erhoben mittels FABPRO-GI werden als patientenrelevant bewertet.

#### Validität

Der pU begründet in Modul 4 die Validität des FABPRO-GI basierend auf einer Quelle [18]. Laut Studienprotokoll wurde eine für Kinder und Jugendliche modifizierte Kurzversion des FABPRO-GI and Pain Questionnaire for Clinical Trials (24h-Version) in der Studie eingesetzt, bestehend aus 4 Items zu gastrointestinalen Symptomen und 2 Fragen zu Schmerzen. Die Publikation von Shields et al. (2021) [18] beschreibt jedoch die Entwicklung und Inhaltsvalidität des FABPRO-GI, bestehend aus 11 Items. Auf Grundlage eines Literaturreviews, 5 Expertengesprächen und 17 Patienteninterviews (mittleres Alter [Spannweite]: 33,7 Jahre [16,7-60,8]) wurde ein konzeptionelles Design für den FABPRO-GI entwickelt. Es wurden die relevantesten gastrointestinalen Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry ermittelt und ein vorläufiger Fragebogen wurde in einer 24h-Version (12 Items) und einer 7-Tage-Version (11 Items) erstellt. Items, Antwortoptionen und Erinnerungszeiträume der beiden Versionen wurden anschließend mithilfe von semi-strukturierten Interviews mit 15 Patientinnen und Patienten kognitiv getestet. Aufgrund des Feedbacks wurde ein Item (Verdauungsprobleme) entfernt. Untersuchungen von psychometrischen Eigenschaften des Fragebogens wurden nicht identifiziert. Evidenz für die psychometrische Güte der in der Studie AT1001-020 eingesetzten Kurzversion wurde ebenfalls nicht vorgelegt. Daher kann die Validität der Kurzversion des FABPRO-GI (24h-Version) nicht beurteilt werden.

# **FPHPQ**

Der Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ) wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht nachvollziehbarer Operationalisierung und unklarer Validität nicht berücksichtigt.

## **Operationalisierung**

#### Beschreibung

Der FPHPQ erfasst Morbus-Fabry-spezifische Symptome bei Kindern mit Morbus Fabry. In der Studie AT1001-020 wurden 2 altersspezifische selbstberichtete Versionen (8–12 oder 13–18 Jahre) eingesetzt.

Der FPHPQ (Fragebogen und Manual liegen nicht in Studienunterlagen vor) besteht aus 27 Items (23 symptombezogene und 4 Outcome-bezogene Items). Zu den symptombezogenen Items zählen Fragen zu Schmerzen, einem brennenden Gefühl, Müdigkeit, Diarrhö und Blähungen. Zu den



Outcome-bezogenen Items zählen Items, mit denen erfasst wird, ob Kinder gerne Sport treiben, am Sport teilnehmen, beim Sport müde werden und im Vergleich zu Freundinnen und Freunden müder werden. Die symptombezogenen Items werden in 3 Subskalen zusammengefasst [17]:

- Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung (9 Items)
- Schmerzen in Verbindung mit Kälte (5 Items)
- Bauchschmerzen und Fatigue (9 Items)

Die Häufigkeit der Symptome wurde anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala ("nie" bis "immer") bewertet. Die Schmerzintensität wurde anhand einer 11-Punkte-Skala von 0 bis 10 bewertet. Für 2 Items ("Beginn der Schmerzen", "Versäumte Schultage") wurden numerische Antworten angegeben. Ja-/Nein-Fragen wurden hinsichtlich Schwerhörigkeit und anderer nicht spezifisch erwähnter Probleme gestellt. Es gibt eine elternberichtete Version für Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren und 2 selbstberichtete Versionen für Kinder und Jugendliche im Alter 8–12 und 13–18 Jahren. Der Fragebogen liegt in acht verschiedenen Sprachen vor. Für das Scoring wurde die 5-Punkte-Likert-Skala in numerische Variablen umgewandelt: 0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = immer. Für jede Subskala wird die Summe der Antworten jedes Items berechnet, wobei alle Items gleich gewichtet wurden. Ein höherer Wert in der Subskala spiegelt schwerere Symptome oder einen schlechteren Gesundheitszustand wider [17].

#### Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Der Fragebogen und das Manual liegen nicht in den Studienunterlagen vor. Laut der eingereichten Quelle erfolgt ein Scoring der Subskalen des FPHPQ, in dem die Angaben der 5-Punkte-Likert-Skala in numerische Variablen umgewandelt wurden (0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = immer). Ein höherer Wert in der Subskala spiegelt demzufolge schwerere Symptome oder einen schlechteren Gesundheitszustand wider. Angaben zur Skalenspannweite der 3 Subskalen konnten nicht identifiziert werden. Im Studienprotokoll konnten keine genauen Angaben zum Scoring identifiziert werden, im SAP entspricht das Scoring dem in der Publikation [17] beschriebenen Scoring. Im Studienbericht und in Modul 4 des Nutzendossiers hingegen beschreibt der pU, dass die Häufigkeit der Symptome anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala bewertet wurde, wobei 1 = immer, 2 = oft, 3 = manchmal, 4 = selten und 5 = nie entspricht. Dementsprechend beschreibt der pU, dass höhere Werte mit geringeren Beschwerden einhergehen. Des Weiteren ist im Studienbericht beschrieben, dass alle 40 Items des FPHPQ ausgewertet wurden. Für die vorläufige Version des FPHPQ (40 Items) wurden keine Validierungsstudien vom pU eingereicht. Die finale Version des FPHPQ umfasst, wie oben beschrieben, 23 symptombezogene und 4 Outcome-bezogene Items. Es ist fraglich, ob die psychometrische Güte des FPHPQ, bestehend aus den 23 symptombezogenen Items, übertragbar ist auf die 40 Items. Es ist unklar, warum die vorläufige Version eingesetzt wurde. In Modul 4 des Nutzendossiers legt der pU entsprechend der Publikation von Ramaswami et al. [17] Ergebnisse für die drei symptombezogenen, in der Validierungsstudie genannten Subskalen vor. Da sowohl im Studienbericht als auch in den in Modul 4 enthaltenen Auswertungen ein anderes Scoring angegeben ist als im SAP und in der eingereichten Publikation [17] zur Validierungsstudie, ist unklar, ob für alle Personen eine einheitliche Auswertung erfolgte und ob die angegebenen Ergebnisse verlässlich sind. Aufgrund der gennannten Unsicherheiten werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## <u>Patientenrelevanz</u>

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der



Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität".

Morbus-Fabry-spezifische Symptome erhoben mittels FPHPQ werden als patientenrelevant bewertet.

#### Validität

Die vorläufige Version des FPHPQ zu Symptomen und Erfahrungen von Kindern mit Morbus Fabry, bestehend aus 40 Items, wurde von Expertinnen und Experten des Fabry Outcome Survey (FOS) entwickelt. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob bei der Entwicklung auch Patientinnen und Patienten beteiligt waren [17]. Die psychometrische Güte des FPHPQ wurde anhand von 87 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren aus dem FOS-Register untersucht. Alle Patientinnen und Patienten hatten eine bestätigte Diagnose von Morbus Fabry und erhielten entweder eine Enzymersatztherapie (ERT) mit Agalsidase alpha oder waren behandlungsnaiv. Es nahmen Patientinnen und Patienten aus acht verschiedenen Ländern teil, rund ein Drittel stammte aus Deutschland. Mithilfe einer Untersuchung der deskriptiven Statistik sowie einer explorativen Faktorenanalyse wurden die Items des vorläufigen FPHPQ von 40 auf 27 Items (23 symptombezogene und 4 Outcome-bezogene Items) reduziert. Eine zweite explorative Faktorenanalyse wurde zur Untersuchung der Dimensionen der im Fragebogen verbliebenen symptombezogenen Items durchgeführt. Die 23 symptombezogenen Items wurden 3 Subskalen zugeordnet: "Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung", "Schmerzen in Verbindung mit Kälte" und "Bauchschmerzen und Fatigue". Die interne Konsistenz für die 3 Subskalen (Cronbach's alpha: 0,94, 0,85 und 0,85) war in allen Altersgruppen gut. Die Test-Retest-Reliabilität war für alle 3 Subskalen hoch (Intraklassen-Korrelationskoeffizient [ICC]: 0,90, 0,74 und 0,77). Im Rahmen der Untersuchung der Konstruktvalidität wurde eine moderate Korrelation mit dem European Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D) (-0,43, -0,31 und -0,35; p < 0,05) gemessen. Ebenso lag die Korrelation der beiden Subskalen "Schmerzen in Verbindung mit Kälte" sowie "Bauchschmerzen und Fatigue" mit dem Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference Score bzw. dem BPI-Item für den schlimmsten Schmerz im moderaten Bereich (0,33 und 0,35, p < 0,05 bzw. 0,39 und 0,32, p < 0,05). Die Korrelation für die Subskala "Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung" war mit 0,25 bzw. 0,22 etwas geringer. Zudem korrelierten die drei FPHPQ-Subskalen gering bis moderat mit den Subskalen des KINDL (Fragebogen für KINDer und Jugendliche zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Der FOS Mainz Severity Score Index (FOS MSSI) wurde verwendet, um die Patientinnen und Patienten je nach Schweregrad der Morbus-Fabry-Erkrankung in 2 Gruppen einzuteilen (unter- bzw. oberhalb des Medians vom FOS MSSI). Alle 3 Subskalen (n = 74, n = 68 und n = 76) waren in der Lage zwischen den Morbus-Fabry-Schweregradgruppen zu unterscheiden (Known-Group-Validität). Die Änderungssensitivität des FPHPQ wurde mithilfe des Ausmaßes der Veränderung der 3 Subskalen-Werte zwischen Respondern (Erhöhung um 0,1 Punkte im EQ-5D-Score von der ersten bis zur zweiten Visite) und Nicht-Respondern untersucht. Die Änderungssensitivität konnte bei 41 Personen (10 Responder und 31 Non-Responder, Rest fehlende Daten) nur für die Subskala "Schmerzen in Verbindung mit Hitze oder Anstrengung" gezeigt werden (p = 0,02) [17]. Da an der Entwicklung des FPHPQ zwar Expertinnen und Experten, aber keine Betroffenen, beteiligt waren, kann nicht geschlossen werden, dass der Fragebogen inhaltsvalide ist. Zudem entspricht der in der Studie AT1001-020 eingesetzte Fragebogen mit 40 Items nicht der der Validierung zugrundeliegenden Version des Fragebogens mit 27 Items. Daher ist fraglich, ob die in der Validierungsstudie bei Einsatz der finalen Version des Fragebogens ermittelten psychometrischen Eigenschaften auf die Anwendung des Fragebogens mit 40 Items übertragbar sind.



#### **PGI-C**

Der Endpunkt "Patient Global Impression of Change" (PGI-C) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

#### Beschreibung

Mithilfe des PGI-C gibt die Patientin / der Patient ihren/seinen subjektiven Eindruck zur Veränderung zwischen den letzten 7 Tagen im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn für 4 Symptome und Aktivitäten an. Der PGI-C besteht aus 4 Fragen, die sich auf die Symptome "Diarrhö", "Bauchschmerzen", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" (z. B.: essen, schlafen, zur Schule gehen, spielen) beziehen und anhand von 7-Punkte-Skalen von 1 (= sehr viel besser) über 4 (= unverändert) bis 7 (= sehr viel schlechter) beantwortet werden. Die Studienteilnehmenden füllten die Fragen selbstständig ohne die Hilfe ihrer Eltern oder Erziehungsberechtigten aus. Die Fragen werden einzeln ausgewertet.

Es fand eine Einteilung in Personen mit "Verbesserung", "Verschlechterung" oder "Keine Veränderung", statt. Für eine "Verbesserung" wurden die Kategorien "sehr viel besser", "besser" und "ein bisschen besser" und für eine "Verschlechterung" die Kategorien "sehr viel schlechter", "schlechter" und "ein bisschen schlechter" zusammengefasst. "Keine Veränderung" wurde separat kategorisiert.

#### Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Mit Protokollamendment 2 vom 31.10.2018 wurde der Erhebungszeitpunkt des PGI-C von Monat 2 auf Monat 3 verschoben und es fand eine zusätzliche Erhebung in Monat 9 statt. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 3 Personen in die Studie eingeschlossen. Es ist unklar, warum der pU den neuen Erhebungszeitpunkt zu Monat 9 festlegt, aber nicht in der geplanten Auswertung berücksichtigt (siehe Protokolländerungen und 2.4 Statistische Methoden).

## **Patientenrelevanz**

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität".

Die patientenberichtete Erfassung der Symptome "Diarrhö", "Bauchschmerzen", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" wird als patientenrelevant erachtet.

#### Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Dies scheint jedoch nicht möglich zu sein. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. Auch sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias [14,15,16]. Diese Faktoren scheinen relevant für die vorliegende Erhebung zu sein, bei der für einen 12-monatigen Zeitraum im variablen Erkrankungsbild von Morbus Fabry eine Einschätzung getroffen wird. Trotz dieser möglichen Einschränkung wird der PGI-C für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.



# 2.3.3 Lebensqualität

#### **PedsQL**

Der Endpunkt "Pediatric Quality of Life Inventory" (PedsQL) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

# **Operationalisierung**

## Beschreibung

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. In der Studie AT1001-020 füllten beide Elternteile oder eine gesetzlich bevollmächtigte Person sowie die Patientin / der Patient die altersentsprechende Version (8–12 oder 13–18 Jahre) des PedsQL unabhängig voneinander aus. Nach einer vorherigen Anweisung durch das Studienpersonal erfolgte dies selbständig.

Der PedsQL besteht aus 4 multidimensionalen Skalen mit insgesamt 23 Items [20]:

- Physische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Es werden drei Summenwerte gebildet:

- Gesamtscore (23 Items)
- Summenwert der physischen Gesundheit (8 Items)
- Summenwert der psychosozialen Gesundheit (15 Items)

Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 0 bis 4 (0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = immer). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 0 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Der Bezugszeitraum beträgt in Abhängigkeit der Subskala einen Monat oder eine Woche. Fehlen  $\leq$  50 % der Items einer Subskala, so wird der Mittelwert der Items, zu denen Angaben vorliegen, als Imputationswert für die fehlenden Items herangezogen. Fehlen mehr als 50 % der Angaben einer Subskala, so wird die Subskala als "missing" gewertet [19].

# Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Es bleibt unklar, welche Version des PedsQL verwendet wurde, da hierzu Angaben fehlen. Zudem ist unklar, ob die 3 Personen, die im Studienverlauf 13 Jahre alt wurden und somit die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, mit in die Auswertung der 13- bis 16- Jährigen eingegangen sind oder ob ihre Daten ab dem 13. Geburtstag unberücksichtigt blieben.

# **Patientenrelevanz**

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder <u>einer Verbesserung der Lebensqualität"</u>.

Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL wird als patientenrelevant bewertet.



#### Validität

Der PedsQL ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt [20]. Seither wurden zahlreiche erkrankungsspezifische Module entwickelt.

Der PedsQL ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen [19]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7-12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder. Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit orthopädischen Leiden [19], rheumatischen Erkrankungen [21] sowie neurologischen Leiden (chronischem Kopfschmerz) [9] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit interventioneller Therapie konsistent statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Scores. In zwei Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63-0,71 [9] bzw. 0,72-1,00 [21] als moderat bis hoch zu bewerten ist. Untersuchungen zur psychometrischen Güte des PedsQL für Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry konnten nicht identifiziert werden.

#### 2.3.4 Sicherheit

# **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

#### Beschreibung

In der Studie AT1001-020 war ein unerwünschtes Ereignis (UE) als jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert. Dabei musste nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang mit der verabreichten Behandlung bestehen. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder eine Krankheit sein, das/die zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht oder nicht.

#### Zu den UE gehören:

- Auftreten von neuen Anzeichen, Symptomen, Zuständen und Krankheiten;
- Verschlimmerung bereits bestehender Zustände oder Krankheiten;
- abnormale Laborbefunde, die vom Prüfpersonal als klinisch bedeutsam eingestuft werden;
- Veränderungen bei der k\u00f6rperlichen Untersuchung, die vom Pr\u00fcfpersonal als klinisch bedeutsam erachtet werden;
- auffällige medizinische Untersuchungsergebnisse (z. B. EKG), die beim Screening nicht dokumentiert wurden und/oder die nach Ansicht des Prüfpersonals eine klinisch bedeutsame Veränderung des Gesundheitszustands der Probandin / des Probanden während der Studienteilnahme darstellen.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) kodiert Der Schweregrad der UE wurde anhand von 3 Kategorien unterschieden:



- Mild: Bewusstsein über das Anzeichen, Symptom oder Ereignis, aber das UE wurde leicht toleriert und beeinträchtigt nicht die tägliche Aktivität.
- Moderat: Beschwerden, die so stark sind, dass sie eine Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten verursachen und eine Intervention rechtfertigen würde, jedoch war die Patientin / der Patient immer noch in der Lage, ihren/seinen Alltag zu praktizieren.
- Schwer: Die Patientin / Der Patient war so eingeschränkt, dass sie/er nicht mehr in der Lage war, normale Aktivitäten auszuführen oder der klinische Status hatte sich signifikant verschlechtert und bedurfte medizinischer Versorgung.

UE wurden ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung bis zur Nachbeobachtung (mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) aufgezeichnet. In der Studie AT1001-020 wurden UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftreten, als Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) ausgewertet. Im Folgenden werden TEAE als UE bezeichnet.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse erfasst, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts führten,
- zu anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens führten.
- angeborene Anomalien oder Geburtsfehler waren,
- wichtige medizinische Ereignisse umfassten, die Studienteilnehmende auf andere Weise gefährdeten und ein Eingreifen erforderten, um eines der obigen aufgeführten Ereignisse zu verhindern (z. B. Ereignisse wie allergischer Bronchospasmus, der eine Notfallbehandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause erforderte, Blutdyskrasien, Krämpfe oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit).

#### Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Laut Studienprotokoll war ein primäres Zielkriterium der Studie AT1001-020 die Untersuchung der Sicherheit sowohl in Stufe 1 als auch in Stufe 2. Stufe 2 der Studie beginnt erst nach Studienmonat 1. Es ist in den Studienunterlagen nicht eindeutig beschrieben, ob die in Stufe 1 aufgetretenen UE mit in die Analyse in Stufe 2 eingehen. Laut oben aufgeführter Definition wurden alle Ereignisse als UE ausgewertet, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten. Daher wird davon ausgegangen, dass alle UE auch aus Stufe 1 in der finalen Analyse berücksichtigt wurden. Die 30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung fand nur für Patientinnen und Patienten statt, die nicht an der Extensionsstudie teilnahmen, sowie für Studienteilnehmende, die das Studienmedikament abgesetzt hatten oder aus der Studie ausgeschieden waren. Es bleibt unklar, wie viele Personen dies betraf. UE von besonderem Interesse wurden nicht definiert und berichtet.

## <u>Patientenrelevanz</u>

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität".



## Validität

Die Erhebung der UE wird als valide angesehen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass basierend auf der Operationalisierung die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden können.

# 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie AT1001-020

Studienvisite	Screening <sup>1)</sup> Stufe 1  Behandlungsperiode  Stufe 2								Sicher- heits- nachbe- obach- tung <sup>5)</sup>						
Endpunkt	Tag -30 bis -14	B <sup>2)</sup> Tag 1		M2 <sup>3)</sup> ± 3	M3 ± 3		M5 <sup>3)</sup> ± 3	M6 ± 6	M7 <sup>3)</sup> ± 6	M8 <sup>3)</sup> ± 6	M9 ± 6	M10 <sup>3)</sup> ± 6	M11 <sup>3)</sup> ± 6	M12/ ET <sup>4)</sup> ± 6	30 Tage + 6
Todesfälle			kontinuierlich												
PGI-C					<b>X</b> <sup>6)</sup>			х			<b>X</b> <sup>6)</sup>			Х	
PedsQL		х	х		х			х			х			Х	
Unerwünschte Ereignisse <sup>7)</sup>			kontinuierlich												

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Bei Patientinnen und Patienten ohne dokumentierte GLA-Mutation wurde die Screening-Visite so lange ausgesetzt, bis eine bestätigte *amenable*-Mutation festgestellt wurde.

Abkürzungen: B: Baseline; ET: Vorzeitiger Abbruch; GLA: α-Galaktosidase A; M: Monat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-C: Patient Global Impression of Change; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Alle Baseline-Untersuchungen mussten abgeschlossen sein, bevor die erste Dosis Migalastat verabreicht wurde.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Bei telefonischem Kontakt zu Monat 2, 4, 5, 7, 8, 10 und 11 (Stufe 2) wurden die Studienteilnehmenden zu allen aufgetretenen unerwünschten Ereignissen oder Schwangerschaften und Änderungen in der Begleitmedikation befragt.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Bei vorzeitigem Abbruch sollten die Patientinnen und Patienten die Untersuchungen zu Monat 12 so schnell wie möglich abschließen. Fiel der vorzeitige Abbruch mit einer geplanten Studienvisite zusammen (z. B.: Visite 4, 6 oder 10), sollten alle Untersuchungen, die für eine vorzeitige Abbruch-Visite vorgesehen waren, durchgeführt werden.

<sup>5)</sup> Nur für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsstudie teilnahmen, sowie für Studienteilnehmende, die das Studienmedikament absetzten oder aus der Studie ausschieden.

<sup>6)</sup> Mit Protokollamendment 2 vom 31.10.2018 wurde die Erhebung des PGI-C von Monat 2 auf Monat 3 verschoben; zusätzlich wurde der PGI-C in Monat 9 erhoben.

<sup>7)</sup> Unerwünschte Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten, wurden als TEAE ausgewertet.



## 2.4 Statistische Methoden

Der SAP liegt in der Version 1.0 vom 20.10.2020 vor und basiert auf Protokollamendment 4 (13.06.2019). Der SAP wurde nach dem primären Datenschnitt vom 31.01.2020 für die Interimsanalyse (zur Untersuchung der Pharmakokinetik und einmonatigen Sicherheitsdaten) und vor dem finalen Datenschnitt vom 13.03.2021 fertiggestellt. Es gab keine Änderung in den geplanten Analysen von Protokollamendment 1 (10.09.2018) bis Protokollamendment 4.

# Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden (12 bis < 18 Jahre).
- ITT-Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten haben (12 bis < 18 Jahre).
- modified ITT (mITT)-Population: Alle Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis < 16 Jahren zu Baseline, die in die Studie eingeschlossen wurden.
- mITT-Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis
   16 Jahren zu Baseline, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten haben.

#### **Datenschnitte**

- 31.01.2020: Interimsanalyse zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit nach Stufe 1 (1 Monat Studiendauer)
- 19.03.2021: Finaler Datenschnitt zur Untersuchung der Pharmakodynamik, Sicherheit und Wirksamkeit (12 Monate Studiendauer)

Die primäre Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit war geplant, nachdem alle Studienteilnehmenden die letzte Studienuntersuchung absolviert oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 19.03.2021 herangezogen. Die Ergebnisse werden für die Population dargestellt, die von der Indikationserweiterung umfasst ist (mITT).

# Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

#### PGI-C

Im SAP war eine deskriptive Auswertung zu den Studienvisiten zu Monat 3, 6 und 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch im PGI-C geplant. Zudem waren Responderanalysen in den Kategorien "Verbesserung", "Verschlechterung" und "Keine Veränderung" zu den Studienvisiten zu Monat 3, 6 und 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch geplant. Im Studienbericht sowie in Modul 4 stellt der pU zusätzlich Ergebnisse im PGI-C zu Monat 9 und der letzten Beobachtung dar.

## PedsQL

Im SAP war eine deskriptive Auswertung zu jedem Erhebungszeitpunkt sowie die Veränderung im PedsQL ("Gesamtscore", "Summenskala der physischen Gesundheit" und "Summenskala der psychosozialen Gesundheit") von Baseline zu den jeweiligen Studienvisiten (Monat 1, 3, 6, 9 und 12 bzw. vorzeitiger Abbruch) geplant. Post hoc wurde eine Responderanalyse des PedsQL bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite berechnet.



# Unerwünschte Ereignisse

Im SAP war eine deskriptive Auswertung geplant.

# Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich, weiblich) und ERT-Status (ERT-naiv, ERT-behandelt) wurden für den PGI-C (Responderanalyse) und den PedsQL (kontinuierliche Auswertung) durchgeführt.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfanges (n < 10 in den jeweiligen Subgruppen) werden die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und ERT jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

Fehlende Ergebnisdaten wurden nicht imputiert.

## Einschätzung der statistischen Auswertungen

Der PGI-C wurde deskriptiv als Veränderung zwischen Baseline und verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Responderanalyse ausgewertet. Für die Nutzenbewertung wird die Responderanalyse herangezogen, da diese Auswertung als aussagekräftiger angesehen wird. Die Ergebnisse werden sowohl für die präspezifizierten Erhebungszeitpunkte sowie zu Monat 9 dargestellt.

Der PedsQL wurde kontinuierlich als Veränderung zu Baseline (a priori) sowie als Responderanalyse mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite für eine Verbesserung (post hoc) ausgewertet. Responderanalysen für Verschlechterungen um 15 % konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die Responderanalyse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da unklar ist, auf welchen Zeitraum sich die Verbesserung von 15 % in den jeweiligen altersentsprechenden Versionen des PedsQL bezieht. Es wird nicht beschrieben, ob sich die Response auf einen bestimmten Zeitpunkt (z. B. zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch) bezieht oder ob eine einmalige Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite während des gesamten Studienverlaufs als Response gewertet wurde. Zudem bestehen Unklarheiten in Bezug auf die unterschiedliche Anzahl von einbezogenen Patientinnen und Patienten in die Auswertungen des pU. Für die kontinuierliche Auswertung der Kinder zwischen 13 und 16 Jahren wurden für die jeweiligen Zeitpunkte Daten von 10 bzw. 9 Personen einbezogen, für die Veränderungen im PedsQL wurden Daten von 9 bzw. 8 Personen berücksichtigt. In die Responderanalyse werden hingegen 11 Personen einbezogen, obwohl für die kontinuierliche Auswertung zu keinem Zeitpunkt ein Rücklauf für mindestens 11 Personen vorlag.

# 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie AT1001-020 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.



# 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

# 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Allgemeine Angaben zu Patientenpopulationen und Studiencharakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt. 22 Personen wurden in die Studie AT1001-020 eingeschlossen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich gemäß Zulassungserweiterung auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis < 16 Jahren. Die hierfür relevante Population ist die mITT-Population, die 15 Personen umfasst. Drei dieser 15 Personen brachen die Studie ab; 1 Person aufgrund von Lost to Follow-up und 2 Personen zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Bei 4 Personen (26,7 %) kam es zu wesentlichen Protokollverletzungen. 1 Person unterzeichnete die Einverständniserklärung nicht oder zu spät und bei 3 Personen fehlte eine Untersuchung; hierbei handelte es sich um die Untersuchung zum Tanner-Stadium. Eine kritische Protokollverletzung trat bei 1 Person auf, die 13 zusätzliche Dosen des Studienmedikaments als doppelte Dosis einnahm. Aufgrund dieser Überdosierung traten keine UE oder SUE auf. Die mediane Behandlungsdauer betrug 12,1 Monate. Es konnten keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer sowie zum Abbruch der Studienmedikation identifiziert werden.

Tabelle 7: Allgemeine Angaben der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021)

Studie AT1001-020 Allgemeine Angaben	Migalastat
ITT-Population <sup>1)</sup> , n ITT-Sicherheitspopulation <sup>1)2)</sup> , n mITT-Population <sup>1)</sup> , n mITT-Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> , n	22 21 15 14
Abbruch der Studienmedikation, n (%)	k. A.
Abbruch der Studie <sup>3)</sup> , n (%) aufgrund von:	3 (20,0)
UĚ	0
Krankheitsprogression Entscheidung der Ärztin / des Arztes	k. A.
Lost to Follow-up	1 (6,7)
Tod	0
Protokollverletzung Entzug der Einverständniserklärung <sup>4)</sup> Entscheidung des Sponsors Andere	2 (13,3) 0 0
Mediane Behandlungsdauer in Monaten (min; max) <sup>5)</sup>	12,1 (0; 12,7)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)	k. A.

<sup>1)</sup> Definition siehe 2.4 Statistische Methoden.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention to Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 1 Person war nicht in der Lage das Studienmedikament (Kapsel) zu schlucken und brach die Studie ab, ohne eine Dosis zu erhalten. Daher umfasst die Sicherheitspopulation 21 Personen.

<sup>3)</sup> Angaben für mITT-Population.

<sup>4)</sup> Entzug der Einverständniserklärung von Patient/in (n = 1) und Eltern oder Erziehungsberechtigten (n = 1).

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> Angabe für mITT-Sicherheitspopulation. Die Dauer der Studienexposition (Monate) ist definiert als: (Enddatum der letzten Dosisverabreichung – Startdatum der ersten Dosisverabreichung) / 30; gerundet auf eine Dezimalstelle.



In Tabelle 8 sind wesentliche demographische und krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation der Studie AT1001-020 dargestellt. Die Studienteilnehmenden waren im Mittel 13,8 Jahre alt und zu 60 % weiblich. Die mediane Erkrankungsdauer betrug 10,3 Jahre seit der Morbus-Fabry-Diagnose. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten war vor Einschluss in die Studie mit einer ERT behandelt worden.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)

Studie AT1001-020 Charakterisierung der Studienpopulation	Migalastat N = 15
Alter (Jahre) <sup>1)</sup> MW (SD) Median (min; max)	13,8 (1,2) 14,0 (12,0; 15,0)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	6 (40,0) 9 (60,0)
Abstammung (genetisch), n (%) kaukasisch/weiß schwarz oder afroamerikanisch asiatisch andere	14 (93,3) 0 0 1 (6,7)
Region, n (%) Europa Nordamerika	k. A. k. A.
Körpergröße (cm), n (%) MW (SD) Median (min; max)	164,3 (6,9) 164,0 (146,5; 175,3)
Körpergewicht (kg), n (%) MW (SD) Median (min; max)	62,3 (14,9) 57,2 (45,0; 100,6)
BMI (kg/m²), n (%) MW (SD) Median (min; max)	23,2 (5,0) 22,0 (15,6; 33,5)
Krankheitsdauer (Jahre) seit Morbus-Fabry-Diagnose <sup>2)</sup> MW (SD) Median (min; max)	9,1 (4,4) 10,3 (1,6; 15,6)
Vorherige ERT-Behandlung, n (%) ja nein	7 (46,7) 8 (53,3)
Patientenberichtete Krankheitsgeschichte <sup>3)</sup> zu Studienbeginn, mITT-Siche	erheitspopulation (N = 14)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%) Gleichgewichtsstörungen Schwindelgefühl Haltungsschwindel Kopfschmerzen Hypoästhesie Neuralgie Periphere Neuropathie Parästhesie	10 (71,4) 1 (7,1) 1 (7,1) 1 (7,1) 7 (50,0) 1 (7,1) 1 (7,1) 1 (7,1) 7 (50,0)



Studie AT1001-020 Charakterisierung der Studienpopulation	Migalastat N = 15
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%) Abdominaler Blähbauch Abdominaler Schmerz Verstopfung Diarrhö Dyspepsie Eosinophile Ösophagitis Magen-Darm-Schmerzen Übelkeit Erbrechen	9 (64,3) 2 (14,3) 7 (50,0) 5 (35,7) 8 (57,1) 1 (7,1) 1 (7,1) 2 (14,3) 1 (7,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%) Hypoakusis Tinnitus Schwindel	8 (57,1) 2 (14,3) 7 (50,0) 2 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, n (%) Acanthosis nigricans Angiokeratoma Kontaktdermatitis Ekzem Hypohidrose Keratosis pilaris Nachtschweiß Hautstreifen	7 (50,0) 1 (7,1) 3 (21,4) 1 (7,1) 2 (14,3) 6 (42,9) 1 (7,1) 1 (7,1)
Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%) Albuminurie Mikroalbuminurie Harndrang Proteinurie Harninkontinenz	6 (42,9) 2 (14,3) 1 (7,1) 1 (7,1) 3 (21,4) 1 (7,1)
Augenerkrankungen, n (%) Hornhautverkrümmung Augenlidstörung	4 (28,6) 3 (21,4) 1 (7,1)
Herzerkrankungen, n (%) Atrioventrikulärer Block ersten Grades Rechtsschenkelblock	2 (14,3) 1 (7,1) 1 (7,1)

Abkürzungen: ERT: Enzymersatztherapie; k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention to Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

# **Exposition mit der Studienmedikation**

Es liegen keine Angaben zu möglichen Dosisanpassungen, wie z. B. zu Unterbrechungen der Behandlung mit Migalastat, vor. Eine der 14 Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, nahm die Studienmedikation zu weniger als 80 % wie vorgesehen, d. h. eine Dosis alle zwei Tage, ein.

<sup>1)</sup> Alter = (Datum der Einverständniserklärung – Geburtsdatum + 1) / 365,25 und auf ganze Jahre gekürzt.
2) Die Anzahl der Jahre seit der Diagnose von Morbus Fabry wurde berechnet als (Datum der Einverständniserklärung – Datum der Diagnose von Morbus Fabry + 1) / 365,25 und auf 1 Dezimalstelle gerundet.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Es wurden relevante Symptome für die Erkrankung dargestellt.



# Begleitmedikation

In der Studie AT1001-020 erhielten alle Personen der mITT-Sicherheitspopulation mindestens eine Begleitmedikation (Tabelle 9). Am häufigsten wurden mit 71,4 % Anilide (Paracetamol) von den Studienteilnehmenden eingenommen.

Tabelle 9: Begleitmedikation ≥ 20 % in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Sicherheitspopulation)

Studie AT1001-020 Begleitmedikation ≥ 20 %	Migalastat N = 14 n (%)
Personen mit mindestens einer Begleitmedikation	14 (100)
Anilide	10 (71,4)
Propionsäurederivate	6 (42,9)
Melatonin Rezeptor Agonisten	4 (28,6)
Andere Analgetika und Antipyeretika	4 (28,6)
Andere Antihistamine für systemischen Gebrauch	4 (28,6)
Multivitamine, rein	3 (21,4)
Neuraminidase-Inhibitoren	3 (21,4)
Ascorbinsäure	3 (21,4)
Selektive Beta-2-Adrenorezeptor Agonisten	3 (21,4)
Vitamin D und Analoga	3 (21,4)

Abkürzungen: mITT: modified Intention to Treat.

#### 3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie AT1001-020 im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis zum Datenschnitt vom 19.03.2021 sind keine Todesfälle aufgetreten.

# 3.3 Morbidität

## 3.3.1 PGI-C

Die Ergebnisse für die Verbesserung bzw. Verschlechterung im PGI-C für "Diarrhö", "Bauchschmerzen", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" sind in Tabelle 10 dargestellt. Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch berichteten 6 Personen (50,0 %) eine Verbesserung im PGI-C für "Diarrhö", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" bzw. 5 Personen (41,7 %) im PGI-C für "Bauchschmerzen". Eine Verschlechterung wurde von keiner Person im PGI-C für "Diarrhö" und jeweils 1 Person (8,3 %) im PGI-C für "Bauchschmerzen", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch berichtet.



Tabelle 10: Ergebnisse Responderanalysen für den PGI-C in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)

Studie AT1001-020 Responderanalysen für den PGI-C	Migalastat N = 15 n (%)
PGI-C – Diarrhö	
Monat 3	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (46,2)
Keine Veränderung	6 (46,2)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (7,7)
Monat 6	12 (80,0)
Verbesserung <sup>1)</sup>	4 (33,3)
Keine Veränderung	7 (53,8)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (8,3)
Monat 9	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (46,2)
Keine Veränderung	6 (46,2)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (7,7)
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	12 (80,0)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (50,0)
Keine Veränderung	6 (50,0)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	0
PGI-C – Bauchschmerzen	•
Monat 3	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	8 (61,5)
Keine Veränderung	5 (38,5)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	0
Monat 6	12 (80,0)
Verbesserung <sup>1)</sup>	5 (41,7)
Keine Veränderung	6 (50,0)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (8,3)
Monat 9	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (46,2)
Keine Veränderung	5 (38,5)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	2 (15,4)
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	12 (80,0)
Verbesserung <sup>1)</sup>	5 (41,7)
Keine Veränderung	6 (50,0)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (8,3)



Studie AT1001-020 Responderanalysen für den PGI-C	Migalastat N = 15 n (%)
PGI-C – Gesamtschmerzen	
Monat 3	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	8 (61,5)
Keine Veränderung	5 (38,5)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	0
Monat 6	12 (80,0)
Verbesserung <sup>1)</sup>	8 (66,7)
Keine Veränderung	4 (33,3)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	0
Monat 9	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	7 (53,8)
Keine Veränderung	5 (38,5)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (7,7)
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	12 (80,0)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (50,0)
Keine Veränderung	5 (41,7)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (8,3)
PGI-C – Aktivitäten des alltäglichen Lebens	
Monat 3	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (46,2)
Keine Veränderung	7 (53,8)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	0
Monat 6	11 (73,3)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (54,5)
Keine Veränderung	5 (45,5)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	0
Monat 9	13 (86,7)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (46,2)
Keine Veränderung	6 (46,2)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (7,7)
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	12 (80,0)
Verbesserung <sup>1)</sup>	6 (50,0)
Keine Veränderung	5 (41,7)
Verschlechterung <sup>2)</sup>	1 (8,3)

Abkürzungen: mITT: modified Intention to Treat; PGI-C: Patient Global Impression of Change.

<sup>1)</sup> Antwortkategorien "sehr viel besser", "besser" und "ein bisschen besser" zusammengefasst.
2) Antwortkategorien "sehr viel schlechter", "schlechter" und "ein bisschen schlechter" zusammengefasst.



# 3.4 Lebensqualität

#### 3.4.1 PedsQL

Die patientenberichteten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PedsQL sind für die beiden altersentsprechenden Versionen jeweils separat in Tabelle 11 dargestellt. Zusammengefasste Ergebnisse des PedsQL für die gesamte relevante Population (N = 15) konnten nicht identifiziert werden. Zu Baseline wiesen die 3 Studienteilnehmenden, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, im Mittel einen Wert von 68,8 im PedsQL-Gesamtscore auf. Für diese Studienteilnehmenden liegen nur Daten bis Monat 6 vor, da sie im Studienverlauf 13 Jahre alt wurden und aufgrund des Versionswechsels durch den pU keine Ergebnisse für Monat 9 und 12 berichtet wurden. Zu Monat 6 liegen nur noch von 2 Personen Daten vor. Im Vergleich zum Baseline-Wert zeigte sich bis Monat 6 ein Anstieg im Gesamtscore sowie den beiden Summenskalen der physischen und psychosozialen Gesundheit des PedsQL bei den 2 Studienteilnehmenden, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausgefüllt hatten. Ein Anstieg im PedsQL geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher.

12 Personen in der mITT-Population hätten die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllen müssen, es liegen jedoch nur Daten von 8 bis 10 Personen je nach Erhebungszeitpunkt vor. Angaben zu den Gründen, weshalb weniger Personen den Fragebogen zu den Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, konnten nicht identifiziert werden. Zudem ist unklar, ob die 3 Personen, die im Studienverlauf 13 Jahre alt wurden, in die Auswertung eingegangen sind oder ob ihre Daten ab dem 13. Geburtstag unberücksichtigt blieben. Der Mittelwert für den PedsQL-Gesamtscore lag für die 10 Studienteilnehmenden, die die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllten, zu Baseline bei 71,0. In dieser Altersgruppe zeigte sich im PedsQL-Gesamtscore sowie den beiden Summenskalen ein leichter Anstieg bis Monat 6 im Vergleich zum Baseline-Wert (siehe Tabelle 11). Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch lag die Rücklaufquote für die Veränderung im Gesamtscore sowie der physischen und psychosozialen Gesundheit des PedsQL bezogen auf Studienteilnehmende, die zu Baseline mindestens 13 Jahre alt waren (N = 12), nur noch bei 66,7 %. Die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte relevante Population (N = 15), lag zu Monat 9 und zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch bei nur 60,0 und 53,3 %.



Tabelle 11: Veränderungen im PedsQL in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)

Studie AT1001-020 Veränderungen im PedsQL	Migal N =	astat : 15
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL	8-12 Jahre N = 3 <sup>1)</sup>	13-18 Jahre N = 12
PedsQL – Gesamtscore <sup>2)</sup>		
Baseline n (%) MW (SD)	3 (100) 68,8 (23,2)	10 (83,3) 71,0 (10,7)
Monat 1 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 79,4 (25,4) 10,5 (7,9)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 72,1 (14,3) 1,0 (5,5)
Monat 3 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 84,1 (14,6) 15,2 (12,3)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 75,3 (14,1) 4,7 (7,8)
Monat 6 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	2 (66,7) 94,6 (0,0) 13,1 (10,8)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 77,4 (13,6) 6,5 (9,0)
Monat 9 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b. n. b.	10 (83,3) <sup>3)</sup> 76,2 (16,5) 5,0 (11,1)
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b. n. b.	9 (75,0) <sup>3)</sup> 71,4 (14,5) 0,0 (6,3)
PedsQL – Physische Gesundheit <sup>2)</sup>		
Baseline n (%) MW (SD)	3 (100) 74,0 (21,3)	10 (83,3) 70,6 (15,6)
Monat 1 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 81,3 (27,2) 7,3 (10,0)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 72,5 (16,0) 2,8 (6,7)
Monat 3 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 87,5 (8,3) 13,5 (22,0)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 73,4 (20,4) 4,5 (12,6)
Monat 6 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	2 (66,7) 96,9 (0,0) 10,9 (6,6)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 77,8 (19,2) 9,1 (13,9)
Monat 9 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b. n. b.	10 (83,3) <sup>3)</sup> 72,8 (18,6) 2,8 (16,3)



Studie AT1001-020 Veränderungen im PedsQL	Migal N =	
Patientenberichtete altersentsprechende Version des PedsQL	8-12 Jahre N = 3 <sup>1)</sup>	13–18 Jahre N = 12
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b. n. b.	9 (75,0) <sup>3)</sup> 71,9 (17,1) 3,5 (8,7)
PedsQL – Psychosoziale Gesundheit <sup>2)</sup>		
Baseline n (%) MW (SD)	3 (100) 66,1 (24,4)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 71,2 (10,2)
Monat 1 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 78,3 (24,6) 12,2 (6,9)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 72,0 (14,0) -0,0 (6,1)
Monat 3 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	3 (100) 82,2 (20,7) 16,1 (8,5)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 76,4 (11,6) 4,8 (6,3)
Monat 6 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	2 (66,7) 93,3 (0,0) 14,2 (13,0)	10 (83,3) <sup>3)</sup> 77,3 (12,2) 5,1 (9,1)
Monat 9 n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b. n. b.	10 (83,3) <sup>3)</sup> 78,0 (17,0) 6,3 (11,5)
Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch n (%) MW (SD) Veränderung zu Baseline, MW (SD)	0 n. b. n. b.	9 (75,0) <sup>3)</sup> 71,1 (13,7) -1,9 (7,0)

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> 3 Studienteilnehmende wurden im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version für 8- bis 12-Jährige zur Version für 13- bis 18-Jährige. Aufgrund des Versionswechsels wurden vom pU keine Ergebnisse für Monat 9 und 12 für alle 3 Studienteilnehmenden und für Monat 6 für 1 Studienteilnehmenden berichtet.

Abkürzungen: mITT: modified Intention to Treat; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Die Angabe bezieht sich auf die Anzahl an Personen zum jeweiligen Zeitpunkt. Für die Analyse der Veränderung zu Baseline wurde jeweils 1 Person weniger berücksichtigt: Zu Monat 1, 3, 6, und 9 liegen Ergebnisse für 9 von 12 Studienteilnehmenden (75,0 %) und zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch für 8 von 12 Studienteilnehmenden (66,7 %) für die Analyse zur Veränderung zu Baseline vor.



# 3.5 Sicherheit

Die zusammenfassende Darstellung der UE für die Studie AT1001-020 ist in Tabelle 12 abgebildet. In der Studie betrug die mediane Behandlungsdauer 12,1 Monate (Tabelle 7). 13 von 14 Personen (92,9 %) erlitten bis zum Datenschnitt vom 19.03.2021 mindestens ein UE.

Tabelle 12: Zusammenfassung der UE in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt 19.03.2021, mITT-Sicherheitspopulation)

Studie AT1001-020 Zusammenfassung der UE	Migalastat N = 14 n (%)
Personen mit mindestens einem	·
UE	13 (92,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (14,3)
SUE	1 (7,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT: modified Intention to Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

# Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads, die bei ≥ 10 % der Personen in der Studie aufgetreten sind, sind in Tabelle 13 dargestellt. Am häufigsten traten, bei ca. 64 % der Patientinnen und Patienten, UE in der Systemorganklasse "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" auf. UE in der Systemorganklasse "Infektionen der oberen Atemwege" wurden von 35,7 % und "Erkrankungen des Nervensystems" von 28,6 % der Studienteilnehmenden berichtet. Bei etwas mehr als einem Fünftel (n = 3) der Patientinnen und Patienten traten UE in den Systemorganklassen "Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen", "Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" sowie "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" auf.

Tabelle 13: UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie AT1001-020 (Datenschnitt 19.03.2021, mITT-Sicherheitspopulation)

Studie AT1001-020 UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Migalastat N = 14 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (64,3)
Grippe	2 (14,3)
Nasopharyngitis	2 (14,3)
Infektion der oberen Atemwege	5 (35,7)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (14,3)
Untersuchungen	2 (14,3)
Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen	3 (21,4)
Rückenschmerzen	2 (14,3)



Studie AT1001-020 UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Migalastat N = 14 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (28,6)
Kopfschmerzen	2 (14,3)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (21,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (21,4)
Ausschlag	2 (14,3)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention to Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

# Schwere unerwünschte Ereignisse

In der Studie AT1001-020 trat bei 2 Personen ein schweres UE auf. Bei 1 Person (7,1 %) traten schwere UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in der Systemorganklasse "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" mit dem Preferred Term "H1N1-Influenza" sowie in der Systemorganklasse "Erkrankungen des Nervensystems" mit dazugehörigem Preferred Term "Parästhesie" auf. Bei einer weiteren Person (7,1 %) trat ein schweres UE in der Systemorganklasse "Psychiatrische Erkrankungen" mit dem Preferred Term "Depression" auf.

# Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie AT1001-020 trat bei 1 Person (7,1 %) ein SUE in der Systemorganklasse "Psychiatrische Erkrankungen" mit dem Preferred Term "Selbstmordgedanken" auf.

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse wurden nicht definiert und berichtet.



# 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

# 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Migalastat

Migalastat (Galafold®) ist zugelassen für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Die Zulassung von Migalastat umfasste bisher die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter [13]. Am 23.07.2021 erfolgte die Zulassungserweiterung für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich gemäß Zulassungserweiterung auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis < 16 Jahren. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit [3]. 123mg-Migalastat-Kapseln sind nicht für Kinder (≥ 12 Jahren) mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg bestimmt [11].

Für die Nutzenbewertung liegen Daten zu Migalastat der Studie AT1001-020 vor, in die Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq$  45 kg eingeschlossen wurden. Ein wesentliches Einschlusskriterium war eine bestätigte Mutation der  $\alpha$ -Galaktosidase A (GLA), mit der ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte (*amenable* = Migalastat-sensitiv). Diese wurde mithilfe des validierten Migalastat-Amenabilitäts-Assay bestimmt. Dabei wurden Patientinnen und Patienten als *amenable* eingestuft, wenn diese einen relativen Anstieg der GLA-Aktivität um das  $\geq$  1,2-fache über dem Ausgangswert und einen absoluten Anstieg auf  $\geq$  3 % der Enzymaktivität des Wildtyps bei 10  $\mu$ M Migalastat aufwiesen. Die Anwendung von Migalastat erfolgte fachinformationskonform.

In die Studie wurden Personen aus Studienzentren in Großbritannien und den Vereinigten Staaten von Amerika eingeschlossen. Es ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

# 4.2 Design und Methodik der Studie

Die Studie AT1001-020 ist eine abgeschlossene, einarmige, zweistufige, offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie zur Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 45 kg mit Morbus-Fabry-Diagnose und *amenable* GLA-Mutation mit Migalastat. Die Studie besteht aus 2 aufeinanderfolgenden Stufen mit einer Studiendauer von insgesamt 12 Monaten. Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase, eine 1-monatige Stufe 1, eine 11-monatige Stufe 2 und eine Sicherheitsnachbeobachtung von 30 Tagen. In Stufe 1 wurden Sicherheit und Pharmakokinetik, in Stufe 2 Pharmakodynamik, Sicherheit und Wirksamkeit von Migalastat untersucht. Patientinnen und Patienten, die die Studie AT1001-020 abgeschlossen haben, können anschließend an einer Langzeit-Extensionsstudie teilnehmen (AT1001-036). Die Extensionsstudie ist noch laufend [4].

Es gab 4 Amendments des Originalprotokolls vom 20.02.2018. Die relevantesten Veränderungen wurden mit Amendment 1 und 2 vorgenommen und betreffen die Aufteilung der Studie in 2 Stufen, die Erhöhung der Patientenanzahl in der Studie sowie die Änderung des Einschlusskriteriums bezüglich einer vorherigen ERT-Behandlung. Vor Amendment 1 durften Personen seit 6 Monaten nicht mit einer ERT behandelt worden sein; dieser Zeitraum wurde auf 14 Tage reduziert. Hintergrund dafür war, dass von Seiten der Studiendurchführung eine behandlungsfreie Zeit von 6 Monaten als zu lange angesehen wurde und keine weitergehenden Implikationen gesehen wurden, die gegen eine



Übertragung von Pharmakokinetik-Bewertungen der Erwachsenen auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprachen. Vor diesem Zeitpunkt wurden 2 Personen in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Amendments 2, in dem das Studiendesign angepasst wurde, waren bereits 3 Personen eingeschlossen. Das primäre Ziel der Stufe 1 war die Bewertung der Pharmakokinetik und Sicherheit. Die Erhebungszeitpunkte und die Studiendauer von 12 Monaten änderten sich dadurch nicht. Es wird daher von keiner für die Nutzenbewertung relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch die Protokolländerungen ausgegangen.

Insgesamt wurden 22 Personen in die Studie eingeschlossen (ITT-Population), von denen 15 zu Baseline ein Alter von 12 bis < 16 Jahren aufwiesen und somit der zulassungsrelevanten Population entsprechen (mITT-Population). Angaben, wie viele Studienteilnehmende im Studienverlauf 16 Jahre alt wurden, konnten nicht identifiziert werden. Für die Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 19.03.2021 mit einer Studiendauer von insgesamt 12 Monaten für die Darstellung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten herangezogen.

Von den 15 Studienteilnehmenden brachen 3 Personen die Studie ab; 1 Person aufgrund von Lost to Follow-up und 2 Studienteilnehmende zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Es ist jedoch nicht ersichtlich zu welchem Zeitpunkt die Studie von den 3 Personen abgebrochen wurde. Bei 4 Personen (26,7 %) kam es zu wesentlichen Protokollverletzungen. 1 Person unterzeichnete die Einverständniserklärung nicht oder zu spät und bei 3 Personen fehlte eine Untersuchung des Tanner-Stadiums. Es wird von keinem für die Nutzenbewertung relevanten Einfluss der Protokollverletzungen auf die Ergebnisse der Studie ausgegangen. Eine kritische Protokollverletzung trat bei 1 Person auf, die 13 zusätzliche Dosen des Studienmedikaments als doppelte Dosis einnahm. Aufgrund dieser Überdosierung traten jedoch keine UE oder SUE auf. Angaben zu möglichen Studienmedikationsabbrüchen bzw. Dosisunterbrechungen sowie Dosisreduktionen oder -erhöhungen liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer betrug 12,1 Monate. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer konnten nicht identifiziert werden. Die Studienteilnehmenden waren im Mittel 13,8 Jahre alt und zu 60 % weiblich. Die mediane Erkrankungsdauer betrug 10,3 Jahre seit Morbus-Fabry-Diagnose. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten war zuvor mit einer ERT behandelt worden. 9 von 15 Studienteilnehmenden (64,3 %) wiesen zu Studienbeginn Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

Die Studie AT1001-020 ist eine unkontrollierte Studie. Eine vergleichende Einschätzung zu Wirksamkeit und Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotential der Studie als hoch bewertet. Einschränkungen der Aussagesicherheit ergeben sich zusätzlich durch den limitierten Stichprobenumfang.

#### 4.3 Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie AT1001-020 im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Bis zum Datenschnitt vom 19.03.2021 sind keine Todesfälle aufgetreten.

#### Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Aufgrund des unkontrollierten Designs, des geringen Stichprobenumfangs und der limitierten Beobachtungsdauer kann der Effekt von Migalastat auf die Mortalität nicht beurteilt werden.



## 4.4 Morbidität

In der Endpunktkategorie "Morbidität" wurde der PGI-C für "Diarrhö", "Bauchschmerzen", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Endpunkte "eGFR", "LVMi", "Short FABPRO-GI and Pain Questionnaire for clinical trials (24h-Version)" und "FPHPQ" werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Kapitel 2.3.2). In Protokollamendment 2 vom 31.10.2018 wurde der Erhebungszeitpunkt des PGI-C von Monat 2 auf Monat 3 verschoben und ein zusätzlicher Erhebungszeitpunkt zu Monat 9 eingeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 3 Personen in die Studie eingeschlossen. Es ist unklar, warum der pU den neuen Erhebungszeitpunkt zu Monat 9 festlegt, aber nicht in der geplanten Auswertung berücksichtigt (siehe Protokolländerungen). Zudem ist unklar, bei wie vielen der 12 Personen, für die zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch Werte vorliegen, der PGI-C aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs erhoben wurde, und bei wie vielen dieser Personen eine Messung zu Monat 12 erfolgte. Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch berichteten 6 Personen (50,0 %) eine Verbesserung (definiert als "sehr viel besser", "besser" und "ein bisschen besser") im PGI-C für "Diarrhö", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" bzw. 5 Personen (41,7 %) im PGI-C für "Bauchschmerzen". Eine Verschlechterung (definiert als "sehr viel schlechter", "schlechter" und "ein bisschen schlechter") wurde von keiner Person im PGI-C für "Diarrhö" und von jeweils 1 Person (8,3 %) im PGI-C für "Bauchschmerzen", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" zu Monat 12 bzw. vorzeitigem Abbruch berichtet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass eine rückwirkende Einschätzung der Veränderung im PGI-C (als Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung) den befragten Kindern und Jugendlichen möglicherweise schwerfällt und der Zeitraum bis zur letzten Erhebung mit 12 Monaten sehr lang ist.

## Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Über den Studienverlauf von insgesamt 12 Monaten zeigten sich Verbesserungen im PGI-C für "Diarrhö", "Bauchschmerzen", "Gesamtschmerzen" und "Aktivitäten des alltäglichen Lebens" für die 12- bis 16-Jährigen Patientinnen und Patienten. Eine Verschlechterung wurde selten berichtet. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Bewertung des Effekts von Migalastat auf die Morbidität allerdings nicht möglich.

# 4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie "Lebensqualität" wurde der PedsQL für die Nutzenbewertung herangezogen. Es wurden vom pU getrennte Analysen für die beiden PedsQL-Versionen (für 8- bis 12-Jährige und für 13- bis 18-Jährige) vorgelegt. Zusammengefasste Ergebnisse des PedsQL für die gesamte relevante Population (N = 15) konnten nicht identifiziert werden. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung herangezogen (siehe 2.4 Statistische Methoden). Für die Studienteilnehmenden, die die Version für 8- bis 12-Jährige ausfüllten, liegen nur Daten bis Monat 6 vor, da sie im Studienverlauf 13 Jahre alt wurden und aufgrund des Versionswechsels durch den pU keine Ergebnisse für Monat 9 und 12 berichtet wurden. Zu Monat 6 liegen nur noch von 2 Personen Daten vor. Laut Studienprotokoll gab es keine präspezifizierten Informationen dazu, wie mit den PedsQL-Daten jener Kinder umgegangen werden sollte, die während der Studie 13 Jahre alt wurden. Im Vergleich zum Baseline-Wert zeigte sich bis Monat 6 ein Anstieg im Gesamtscore (MW (SD): 13,1 (10,8)) sowie in den beiden Summenskalen der physischen (10,9 (6,6)) und psychosozialen



Gesundheit (14,2 (13,0)) des PedsQL bei den 2 Studienteilnehmenden. Ein Anstieg im PedsQL geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher.

12 Personen in der mITT-Population hätten die Version für 13- bis 18-Jährige ausfüllen müssen, es liegen jedoch, je nach Erhebungszeitpunkt, nur Daten von 8 bis 10 Personen vor. Angaben zu den Gründen, weshalb weniger Personen den Fragebogen zu den Erhebungszeitpunkten ausgefüllt haben, konnten nicht identifiziert werden. Zudem ist unklar, ob die 3 Personen, die im Studienverlauf 13 Jahre alt wurden, mit in die Auswertung eingegangen sind oder ob ihre Daten ab dem 13. Geburtstag unberücksichtigt blieben. In dieser Altersgruppe zeigte sich im PedsQL-Gesamtscore (MW (SD): 6,5 (9,0)) sowie in den beiden Summenskalen der physischen (9,1 (13,9)) und psychosozialen Gesundheit (5,1 (9,1)) ein leichter Anstieg bis Monat 6 im Vergleich zum Baseline-Wert. Zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch lag die Rücklaufquote für die Veränderung im Gesamtscore sowie der physischen und psychosozialen Gesundheit des PedsQL bezogen auf Studienteilnehmende, die zu Baseline mindestens 13 Jahre alt waren (N = 12), nur noch bei 66,7 %. Bezogen auf die gesamte relevante Population (N = 15) lag die Rücklaufquote für die Veränderung von Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch zu Baseline bei nur 60,0 % und 53,3 %. Zudem ist unklar, bei wie vielen der Personen, für die zu Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch Werte vorliegen, der PedsQL aufgrund von einem vorzeitigen Abbruch erhoben wurde, und bei wie vielen dieser Personen eine Messung zu Monat 12 erfolgte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die limitierte Stichprobengröße, insbesondere bei der Version für die 8- bis 12-Jährigen, zu berücksichtigen, die die Aussagekraft der Ergebnisse sehr einschränkt.

#### Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Bewertung des Effekts von Migalastat auf die Lebensqualität nicht möglich.

## 4.6 Sicherheit

In der Studie betrug die mediane Behandlungsdauer 12,1 Monate. Bei allen Studienteilnehmenden, die die Einnahme der Studienmedikation oder die Teilnahme an der Studie abbrachen und nicht an der Langzeit-Extensionsstudie teilnahmen, sollte die Sicherheit für 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments nachbeobachtet werden. Es bleibt unklar, wie viele Personen dies betraf. Bis zum Datenschnitt vom 19.03.2021 erlitten 13 von 14 Personen (92,9 %) mindestens ein UE. Studienteilnehmende waren häufig von UE folgender Systemorganklassen betroffen: "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" (64,3 %), "Infektionen der oberen Atemwege" (35,7 %), "Erkrankungen des Nervensystems" (28,6 %), "Erkrankungen des Skeletts, Bindegewebes und der Knochen" (21,4 %), "Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" (21,4 %) sowie "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" (21,4 %). Bei 2 Personen trat ein schweres UE auf. Bei 1 Person (7,1 %) traten schwere UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in der Systemorganklasse "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" mit dem Preferred Term "H1N1-Influenza" sowie in der Systemorganklasse "Erkrankungen des Nervensystems" mit dazugehörigem Preferred Term "Parästhesie" auf. Bei einer weiteren Person (7,1 %) trat ein schweres UE in der Systemorganklasse "Psychiatrische Erkrankungen" mit dem Preferred Term "Depression" auf. Bei 1 Person (7,1 %) trat ein SUE in der Systemorganklasse "Psychiatrische Erkrankungen" mit dem Preferred Term "Selbstmordgedanken" auf. Keine Person brach die Studienmedikation aufgrund eines UE ab. UE von besonderem Interesse wurden nicht definiert und berichtet.



Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome der Grunderkrankung umfassen, wie z. B. die Systemorganklasse "Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts".

Da ein primäres Zielkriterium der Studie AT1001-020 die Untersuchung der Sicherheit sowohl in Stufe 1 als auch Stufe 2 war, Stufe 2 aber erst nach Studienmonat 1 beginnt, ist in den Studienunterlagen nicht eindeutig beschrieben, ob die in Stufe 1 aufgetretenen UE mit in die Analyse des herangezogenen Datenschnitts eingehen. Laut Definition (siehe 2.3.4 Sicherheit) wurden allerdings alle Ereignisse, die nach Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten, als UE ausgewertet. Daher wird davon ausgegangen, dass alle UE auch aus Stufe 1 in der finalen Analyse berücksichtigt wurden.

Die European Medicines Agency (EMA) hat die Sicherheit von Migalastat für die von der Zulassungserweiterung umfasste Population bislang anhand der einmonatigen Daten der Interimsanalyse der Studie AT1001-020 bewertet [10]. Diese Analyse basiert auf 9 Personen, von denen 2 Personen sowohl Stufe 1 als auch Stufe 2 abgeschlossen hatten. Es traten keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsereignisse auf und das Sicherheitsprofil bei den Jugendlichen war laut EPAR (European Public Assessment Report) ähnlich zu dem von Erwachsenen [10]. Laut EPAR wird das Sicherheitsprofil von Migalastat auf Basis der einmonatigen Daten im Allgemeinen als sicher und gut verträglich in Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry im Alter von 12 bis < 16 Jahren angesehen [10]. Die Langzeitsicherheit wird durch die endgültigen Ergebnisse der Studie AT1001-020 und der Extensionsstudie AT1001-036 weiter untersucht [10].

#### Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei einem Großteil der Kinder traten während der Behandlung UE auf, schwere UE traten jedoch nur bei 2 Personen und SUE nur bei 1 Person auf. Das Verzerrungspotential wurde auf Basis des unkontrollierten Studiendesigns als hoch bewertet und die Aussagesicherheit ist aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs zusätzlich eingeschränkt.



# 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Migalastat soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.



# 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Migalastat ist zugelassen für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Die Nutzenbewertung von Migalastat bezieht sich gemäß Zulassungserweiterung auf Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 12 bis < 16 Jahren und basiert auf der zulassungsbegründenden Studie AT1001-020. Bei Studie AT1001-020 handelt es sich um eine abgeschlossene, einarmige, zweistufige, offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie zur Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 45 kg mit Morbus-Fabry-Diagnose und *amenable* GLA-Mutation mit Migalastat.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns unterliegen die Ergebnisse (Tabelle 14) einem hohen Verzerrungspotential und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AT1001-020 (Datenschnitt: 19.03.2021, mITT-Population)

Studie AT1001-020 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse		Migalastat N = 15	
Endpunkt	n	Ergebnis	
Mortalität			
Todesfälle, n (%)	14 <sup>1)</sup>	0	
Morbidität			
PGI-C	15		
Diarrhö, n (%) Verbesserung <sup>2)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch Verschlechterung <sup>3)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	124)	6 (50,0) 0	
Bauchschmerzen, n (%) Verbesserung <sup>2)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch Verschlechterung <sup>3)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	124)	5 (41,7) 1 (8,3)	
Gesamtschmerzen, n (%) Verbesserung <sup>2)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch Verschlechterung <sup>3)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	124)	6 (50,0) 1 (8,3)	
Aktivitäten des alltäglichen Lebens, n (%) Verbesserung <sup>2)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch Verschlechterung <sup>3)</sup> zu Monat 12 bzw. vorzeitiger Abbruch	124)	6 (50,0) 1 (8,3)	



Studie AT1001-020 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse		Migalastat N = 15	
Endpunkt	n	Ergebnis	
Lebensqualität			
PedsQL-Version 8–12 Jahre	35)		
Gesamtscore <sup>6)</sup> Baseline, MW (SD) Veränderung von Baseline zu Monat 6, MW (SD) <sup>7)</sup>	3 2	68,8 (23,2) 13,1 (10,8)	
Physische Gesundheit <sup>6)</sup> Baseline, MW (SD) Veränderung von Baseline zu Monat 6, MW (SD) <sup>7)</sup>	3 2	74,0 (21,3) 10,9 (6,6)	
Psychosoziale Gesundheit <sup>6)</sup> Baseline, MW (SD) Veränderung von Baseline zu Monat 6, MW (SD) <sup>7)</sup>	3 2	66,1 (24,4) 14,2 (13,0)	
PedsQL-Version 13–18 Jahre	128)		
Gesamtscore <sup>6)</sup> Baseline, MW (SD) Veränderung von Baseline zu Monat 6, MW (SD) <sup>7)</sup>	10	71,0 (10,7) 6,5 (9,0)	
Physische Gesundheit <sup>6)</sup> Baseline, MW (SD) Veränderung von Baseline zu Monat 6, MW (SD) <sup>7)</sup>	10	70,6 (15,6) 9,1 (13,9)	
Psychosoziale Gesundheit <sup>6)</sup> Baseline, MW (SD) Veränderung von Baseline zu Monat 6, MW (SD) <sup>7)</sup>	10	71,2 (10,2) 5,1 (9,1)	
Sicherheit			
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	141)	2 (14,3)	
SUE, n (%)	141)	1 (7,1)	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	141)	0	

<sup>1)</sup> mITT-Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mITT: modified Intention to Treat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Antwortkategorien "sehr viel besser", "besser" und "ein bisschen besser" zusammengefasst.

<sup>3)</sup> Antwortkategorien "sehr viel schlechter", "schlechter" und "ein bisschen schlechter" zusammengefasst.

<sup>4)</sup> mITT-Population: Zu Monat 12 betrug die Rücklaufquote im PGI-C insgesamt 80 %.

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> mITT-Population: Für Kinder ≤ 12 Jahre wurde die PedsQL-Version für 8- bis 12-Jährige eingesetzt.

<sup>6)</sup> Skala von 0 bis 100; je höher der Wert desto besser ist die Lebensqualität.

<sup>&</sup>lt;sup>7)</sup> 3 Studienteilnehmende wurden im Verlauf der Studie 13 Jahre alt und wechselten von der Version für 8- bis 12-Jährige zu der für 13- bis 18-Jährige. Aufgrund des Versionswechsels wurden vom pU für Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch für alle 3 Studienteilnehmenden und für Monat 6 für 1 Studienteilnehmenden keine Ergebnisse berichtet. Die Rücklaufquote bezogen auf alle Studienteilnehmende unter 16 Jahren lag zu Monat 9 und Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Abbruch bei < 70 %. Daher werden die Daten des PedsQL für beide Altersversionen für die Veränderung von Baseline zu Monat 6 dargestellt.</p>

<sup>8)</sup> mITT-Population: Für Kinder > 12 Jahre wurde die PedsQL-Version für 13- bis 18-Jährige eingesetzt. Ergebnisse für die Baseline-Werte liegen für 10 Personen, für die Veränderungen von Baseline zu Monat 6 von 9 Personen vor.



# Referenzen

- 1. **Amicus Therapeutics.** Analysen der mlTT-Population [unveröffentlicht]. 2021.
- 2. **Amicus Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Migalastat, Behandlung von Jugendlichen mit Morbus Fabry ab 12 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 19.08.2021.
- 3. **Amicus Therapeutics.** Galafold 123 mg Hartkapseln [online]. 23.07.2021. Berlin. [Zugriff: 13.09.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
- Amicus Therapeutics. 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 [online]. (NCT04049760). 17.02.2021. [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04049760">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04049760</a>.
- 5. **Amicus Therapeutics.** 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; study AT1001-020 stage 2; clinical study protocol (version 5 amendment 4) [unveröffentlicht]. 13.06.2019.
- 6. **Amicus Therapeutics.** 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; study AT1001-020 stage 2; clinical study report [unveröffentlicht]. 13.06.2019.
- 7. **Amicus Therapeutics.** 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; study AT1001-020 stage 2; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 20.10.2020.
- 8. **Amicus Therapeutics.** Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen des G-BA [unveröffentlicht]. 2021.
- 9. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. J Pediatr Psychol 2006;31(7):698-702.
- European Medicines Agency (EMA). Galafold: European public assessment report-variation EMEA/H/C/004059/II/0029 [online]. 27.08.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 13.09.2021]. URL: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/galafold-h-c-004059-ii-0029-epar-assessment-report-variation\_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/galafold-h-c-004059-ii-0029-epar-assessment-report-variation\_en.pdf</a>.
- 11. **European Medicines Agency (EMA).** Galafold: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. 27.08.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 13.09.2021]. URL: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information\_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/galafold-epar-product-information\_de.pdf</a>.
- 12. **Galle J.** Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung. Dtsch Arztebl 2016;113(4):33-34.



- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Migalastat; Version 1.1 vom 10. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1505/2016-06-01\_Migalastat\_D-225\_Nutzen-bewertung-G-BA.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1505/2016-06-01\_Migalastat\_D-225\_Nutzen-bewertung-G-BA.pdf</a>.
- 14. Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ. Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. J Clin Epidemiol 2010;63(7):760-766 e761.
- 15. Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN. Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients.
  Health Qual Life Outcomes 2016;14:25.
- Norman GR, Stratford P, Regehr G. Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach.
   J Clin Epidemiol 1997;50(8):869-879.
- 17. Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, et al.

  Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric

  Health and Pain Questionnaire (FPHPQ). Health and quality of life outcomes 2012;10(1):1-9.
- 18. Shields AL, Lamoureux RE, Taylor F, Barth JA, Mulberg AE, Kessler V, et al. FABry Disease Patient-Reported Outcome-GastroIntestinal (FABPRO-GI): A new Fabry disease-specific gastrointestinal outcomes instrument. Quality of Life Research 2021:1-12.
- Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. J Behav Med 2002;25(2):175-193.
- 20. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care 1999;37(2):126-139.
- 21. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. Arthritis Rheum 2002;46(3):714-725.