Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Migalastat (Galafold®)

Amicus Therapeutics GmbH

Modul 4 A

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Morbus Fabry

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.08.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 25
4.2.1 Fragestellung ... 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 29
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 33
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 40
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 73
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 75
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Todesfälle – RCT ... 75
4.3.1.3.1.2 Änderung der Nierenfunktion – RCT ... 80

4.3.1.3.1.3 Klinischer Kompositendpunkt – RCT ... 86
4.3.1.3.1.4 ECHO-Untersuchungen (LVMi) – RCT ... 91
4.3.1.3.1.5 BPI-SF - RCT ... 94
4.3.1.3.1.6 SF-36v2 - RCT ... 100
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse - RCT ... 109
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – RCT ... 111
4.3.1.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - RCT ... 115
4.3.1.3.1.10 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse - RCT ... 118
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 120
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 123
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 125
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 125
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 125
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 125
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 126
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 126
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 128
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 128
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 129
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 129
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 129
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 130
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 130
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 131
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 132
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 133
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 133
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 133
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 135
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 136
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite ... 137
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten ... 138
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 138
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 138
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 153
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 154
4.3.2.3.3.1 Mortalität - Todesfälle – weitere Untersuchungen ... 155
4.3.2.3.3.2 Änderung der Nierenfunktion – weitere Untersuchungen ... 156
4.3.2.3.3.3 ECHO-Untersuchungen (LVMi) – weitere Untersuchungen ... 159
4.3.2.3.3.4 BPI-SF – weitere Untersuchungen ... 162
4.3.2.3.3.5 SF-36v2 – weitere Untersuchungen ... 179
4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 188

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen ... 192
4.3.2.3.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 196
4.3.2.3.3.9 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 199
4.3.2.3.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 201
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 201
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 202
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 202
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 203
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 211
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 211
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 211
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 211
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 212
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 212
4.6 Referenzliste ... 214
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 220
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 223
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 225
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 226
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 252
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 279
Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs ... 306

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITT-Population der RCT AT1001-012 sowie der Langzeitstudien AT1001-041 und AT1001-042 18

Tabelle 4-2: Liste der patientenrelevanten Endpunkte der Studien AT1001-012, AT1001-041 und AT1001-042 26

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien 29

Tabelle 4-4: Verteilung der Patienten mit *amenable* Mutationen auf die Behandlungsgruppen in den Studien AT1001-012, AT1001-041 und AT1001-042 und Ableitung der im Dossier dargestellten Patientenpopulationen 42

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie AT1001-012 43

Tabelle 4-6: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte 44

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität - Todesfälle 78

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Änderung der Nierenfunktion 80

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung der Nierenfunktion pro Jahr in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{Iohexol}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion eGFR $_{CKD-EPI}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion eGFR $_{MDRD}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Klinischer Kompositendpunkt ... 86
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinischer Kompositendpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Klinischer Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-27: Ergebnisse für renaler Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88
Tabelle 4-28: Ergebnisse für kardialer Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-29: Ergebnisse für zerebrovaskulärer Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-30: Operationalisierung von ECHO-Untersuchungen (LVMi) ... 91
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ECHO-Untersuchungen (LVMi) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-32: Ergebnisse für ECHO-Untersuchungen (LVMi) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-33: Operationalisierung von BPI-SF ... 94
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-35: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-36: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score - Verbesserung um MID von 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-37: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score - Verschlechterung um MID von 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-38: Operationalisierung von SF-36v2 ... 100
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-40: Ergebnisse für SF-36v2 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Verbesserung um MID von 15 % der SF-36v2 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Verschlechterung um MID von 15 % der SF-36v2 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
Tabelle 4-43: Ergebnisse für SF-36v2 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung um MID von 15 % der SF-36v2 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verschlechterung um MID von 15 % der SF-36v2 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 109
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad 111
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem milden UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem moderaten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 115
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 118
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-59: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 121
Tabelle 4-60: Ergebnis der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AT1001-012 122
Tabelle 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 124
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 126
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 126
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 127
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 127
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 127

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 130
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 130
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 130
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 131
Tabelle 4-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-72: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-73: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-74: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-75: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-80: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien AT1001-041 und AT1001-042 148
Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 154
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Mortalität - Todesfälle – weitere Untersuchungen 155
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Mortalität der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Mortalität der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Änderung der Nierenfunktion pro Jahr – weitere Untersuchungen 156
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion pro Jahr der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-89: Operationalisierung von ECHO-Untersuchungen (LVMi) – weitere Untersuchungen 159
Tabelle 4-90: Ergebnisse für LVMi der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-91: Ergebnisse für LVMi der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-92: Operationalisierung von BPI-SF – weitere Untersuchungen 162
Tabelle 4-93: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score und Schmerzbewertung der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-94: Ergebnisse für BPI-SF Composite und Schmerzbewertung für Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-95: Operationalisierung von SF-36v2 – weitere Untersuchungen 179
Tabelle 4-96: Ergebnisse für SF-36v2 der Studie AT1001-041– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-97: Ergebnisse für SF-36v2 der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 188
Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE – der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-100: Ergebnisse für UE der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen 192
Tabelle 4-102: Ergebnisse für UE nach Schweregrad der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-103: Ergebnisse für UE nach Schweregrad der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-104: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 196
Tabelle 4-105: Ergebnisse für SUE der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-106: Ergebnisse für SUE der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-107: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen 199
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-110: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 201
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITT-Population der RCT AT1001-012 sowie der Langzeitstudien AT1001-041 und AT1001-042 208
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 211
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie AT1001-012 253
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie AT1001-041 263
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie AT1001-042 271
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-012 280
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-041 293
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-042 296

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Studiendesign der Studie AT1001-012 28
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Abbildung 4-3:Veränderungen der Mittelwerte des BPI-SF Composite Score im Vergleich zu Baseline 97
Abbildung 4-4: Veränderungen der Mittelwerte der SF-36v2 PCS im Vergleich zu Baseline 104
Abbildung 4-5: Veränderungen der Mittelwerte der SF-36v2 MCS im Vergleich zu Baseline 107
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Abbildung 4-7: Darstellung des Patientenflusses in der Studie AT1001-012 262
Abbildung 4-8: Darstellung des Patientenflusses in der Studie AT1001-041 270
Abbildung 4-9: Darstellung des Patientenflusses in der Studie AT1001-042 278

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
α-GAL A	α-Galaktosidase A
µM	Mikromolar
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTI	Doppler Tissue Imaging (Gewebe-Doppler-Bildgebung)
ECHO	Echokardiographie
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ERT	Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FACE	Fabry assoziiertes klinisches Ereignis (Fabry associated clinical event)
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLA	Gen, das für α-Galaktosidase A kodiert
GLP	Good Laboratory Practice
HCl	Hydrochlorid
HEK	Human Embryonic Kidney
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IMMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LLC	Limited Liability Company
LS	Least squares
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVIDd	Linksventrikuläre Innendimension in der Diastole
LVIDs	Linksventrikuläre Innendimension in der Systole
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Masseindex
Max	Maximum
MCS	Mental Component Summary (mentale Summenskala)
MD	Mean difference
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mGFR	gemessene glomeruläre Filtrationsrate (measured glomerular filtration rate)
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
mITT	Modified Intention to treat
MMRM	Mixed effect Model for Repeated Measurement

Abkürzung	Bedeutung
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWFS	Midwall Fractional Shortening (fraktionelle Verkürzung der Mittelwand)
N	Anzahl an Patienten in der Population
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (physische Summenskala)
PD	Pharmakodynamik
PHI	Personal Health Information
PLAX	Parasternale lange Achse
PP	Per Protocol
PSAX	Parasternale kurze Achse
PSR	Possible suicidality related (suizidalitätsbezogen)
PT	Preferred Term nach MedDRA
QOD	Jeden 2. Tag
RCT	Randomized Controlled Trial
RI	Renin-Inhibitor
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis Software
Scr	Serumkreatinin
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36v2	Short Form-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Upper limit of normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	White Blood Cells (weiße Blutkörperchen)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Migalastat ist für die Dauerbehandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A [α-GAL A]-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Im Rahmen dieses Dossiers werden diese Patienten daher als *amenable* (Migalastat-sensitiv) bezeichnet.

Ziel des vorliegenden Nutzenbewertungsdossier ist es, die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Migalastat nach Überschreitung der 30 Millionen €-Grenze im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Enzymersatztherapie“ (ERT) auf Basis der verfügbaren Evidenz zu bewerten.

Datenquellen

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer oralen Migalastat-Therapie werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie AT1001-012 sowie supportiv die Langzeitergebnisse der einarmigen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 dargelegt. Dabei sind die Studien bei einer systematischen Suche in Studienregistern identifiziert worden. Als Datenquellen für das vorliegende Dossier wurden die sowohl vollständigen Studienberichte der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AT1001-012 sowie die Abschnitte 2-7-3 und 2-7-4 des CTD (Common Technical Document) herangezogen, als auch die Studienberichte der einarmigen, offenen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der für das Dossier berücksichtigten Studie orientieren sich an der Zulassung von Migalastat und sind in Tabelle 4-3 aufgeführt. Alle Studien, die den Einschlusskriterien genügten und kein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden als relevant betrachtet.

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

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

Das Verzerrungspotenzial der Studie und der Endpunkte wurde auf Basis der Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1] und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [2] systematisch extrahiert und aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers bewertet. Dazu wurden studienspezifische, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, berücksichtigt. Es erfolgte eine abschließende Beurteilung

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

Die Studie AT1001-012 ist eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie, in der Migalastat gegenüber ERT in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurde.

Als randomisierte Interventionsstudie entspricht die Studie AT1001-012 der Evidenzstufe Ib, gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA [2]. Insgesamt wurde für die Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert. Für die meisten erhobenen Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich (z. B. Laborparameter), jedoch sind speziell patientenberichtete Endpunkte teilweise mit hohem Verzerrungspotenzial bewertet worden.

Die weiteren, für die Zulassung berücksichtigten Daten stammen aus den offenen, einarmigen Interventionsstudien AT1001-041 und AT1001-042, welche als Extensionsstudien den Patienten weiterhin Zugang zu Migalastat ermöglichen und Langzeitdaten generieren sollten. Da die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten in die Studie aufgenommen wurden, je nachdem, wann die vorangegangene Studie endete, wurde von einer unterschiedlichen Behandlungsdauer für die Patienten ausgegangen und es wurde keine maximale Behandlungsdauer definiert. Diese Studien entsprechen der Evidenzklasse Ic. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit der Studie AT1001-012 herangezogen, die in Tabelle 4-1 zusammenfassend dargestellt sind. Dabei beziehen sich die Ergebnisse auf die untersuchte Teilpopulation der Morbus Fabry-Patienten mit *amenable* Mutationen (modified Intention to treat [mITT]), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die sowohl zu Baseline und post-Baseline eine Messung der gemessenen glomerulären Filtrationsrate Iohexol ($mGFR_{Iohexol}$) als auch eine post-Baseline-Messung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (estimated glomerular filtration rate, $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$) vorliegt.

Es werden Daten nach 18-monatiger Behandlungszeit zum Ende der Randomized Controlled Trial (RCT)-Phase der Studie AT1001-012, die im Interims-Studienbericht vom 09.03.2015 präsentiert werden, dargestellt. Zusätzlich liegen Ergebnisse aus Langzeitstudien vor, die supportiv berichtet werden.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITT-Population der RCT AT1001-012 sowie der Langzeitstudien AT1001-041 und AT1001-042

Dimension Endpunkt	**Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität	In der Studie AT1001-012 traten keine Todesfälle auf.	Es traten zwei Todesfälle in der Studie AT1001-041 und keine Todesfälle in Studie AT1001-042 auf.	nicht belegbar
Morbidität			
Änderung der Nierenfunktion			
mGFR $_{Iohexol}$	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -4,35 (1,638) vs. -3,24 (2,271) LS MD: -1,12 [-6,740; 4,508]; p = 0,6915 Hedges' g: -0,25 [-0,820; 0,327]	Nicht erhoben	nicht belegbar
eGFR $_{CKD-EPI}$	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -0,40 (0,932) vs. -1,03 (1,294) LS MD: 0,63 [-2,566; 3,834]; p = 0,6919 Hedges' g: 0,15 [-0,419; 0,725]	Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in beiden Studienpopulationen unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt.	nicht belegbar
eGFR $_{MDRD}$	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -1,51 (0,951) vs. -1,53 (1,323) LS MD: 0,02 [-3,260; 3,297]; p = 0,9909 Hedges' g: 0,03 [-0,536; 0,606]	Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in beiden Studienpopulationen unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt.	nicht belegbar
Klinischer Kompositendpunkt aus renalen, kardialen, zerebrovaskulären Ereignissen			
Gesamt	10/34 (29) vs. 8/18 (44) RR: 0,76 [0,390; 1,480]; p = 0,4192	In einer *posthoc*-Analyse der Daten von 97 Patienten mit *amenable* Mutationen aus klinischen Phase-III-Studien blieb die Inzidenzrate von Fabry-assoziierten klinischen Ereignissen (Fabry associated clinical events, FACEs) niedrig [3].	nicht belegbar
Renal	8/34 (24) vs. 6/18 (33) RR: 0,84 [0,387; 1,833]; p = 0,6649		nicht belegbar
Kardial	2/34 (6) vs. 3/18 (17) RR: 0,39 [0,079; 1,957]; p = 0,2537		nicht belegbar
Zerebrovaskulär	0/34 (0) vs. 1/18 (6) RR: 0,38 [0,070; 2,057]; p = 0,2610		nicht belegbar

Dimension Endpunkt	**Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens**
ECHO-Untersuchungen (LVMi)	31/33 (94) vs. 13/16 (81) LS MW (SE): -6,10 (2,192) vs. -0,22 (3,363) LS MD: -5,89 [-13,956; 2,180]; p = 0,1478 Hedges' g: -0,35 [-0,998; 0,306]	Der LVMi blieb in beiden Studien während der gesamten Studienzeit weitestgehend konstant.	nicht belegbar
BPI-SF			
Composite Score	34/34 (100) vs. 17/17 (100) LS MW (SE): 0,01 (0,299) vs. 0,07 (0,421) LS MD: -0,06 [-1,105; 0,981]; p = 0,9054 Hedges' g: 0,18 [-0,405; 0,762]	In der Studie AT1001-41 blieben die BPI-SF-Werte während der gesamten Studie weitestgehend konstant. In AT1001-042 nicht erhoben.	nicht belegbar
Verbesserung um MID von 15 %	8/34 (24) vs. 3/18 (17) RR: 1,51 [0,440; 5,162]; p = 0,5139	Nicht berechnet	nicht belegbar
Verschlechterung um MID von 15 %	9/34 (26) vs. 5/18 (28) RR: 0,90 [0,349; 2,329]; p = 0,8315	Nicht berechnet	nicht belegbar
Lebensqualität			
SF-36v2			
SF-36v2 PCS	31/34 (91) vs. 16/16 (100) LS MW (SE): 1,67 (1,208) vs. -3,35 (1,674) LS MD: 5,02 [0,749; 9,297]; **p = 0,0224** Hedges' g: 0,42 [-0,189; 1,030]	In beiden Studien blieb die Veränderung der PCS von Baseline bis zum Studienende stabil.	nicht belegbar
Verbesserung um MID von 15 % des SF-36v2 PCS	3/34 (9) vs. 2/18 (11) RR: 0,95 [0,189; 4,784]; p = 0,9514	Nicht berechnet	nicht belegbar
Verschlechterung um MID von 15 % des SF-36v2 PCS	2/34 (6) vs. 2/18 (11) RR: 0,57 [0,092; 3,473] p = 0,5379	Nicht berechnet	nicht belegbar
SF-36v2 MCS	31/34 (91) vs. 16/16 (100) LS MW (SE): -0,04 (1,564) vs. -0,01 (2,206) LS MD: -0,02 [-5,477; 5,430]; p = 0,9931 Hedges' g: 0,06 [-0,548; 0,659]	In beiden Studien blieb die Veränderung der MCS vom Baseline- bis zum Studienende weitestgehend stabil.	nicht belegbar
Verbesserung um	4/34 (12) vs. 2/18 (11)	Nicht berechnet	nicht belegbar

Dimension Endpunkt	**Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens**
MID von 15 % des SF-36v2 MCS	RR: 1,11 [0,203; 6,080]; p = 0,9041		
Verschlechterung um MID von 15 % des SF-36v2	6/34 (18) vs. 4/18 (22) RR: 0,75 [0,265; 2,126]; p = 0,5895	Nicht berechnet	nicht belegbar
Sicherheit			
Gesamtrate UE (≥ 1 UE)	32/34 (94) vs. 18/18 (100) RR: 0,98 [0,825; 1,171]; p = 0,8476	Für 74 Patienten (87,1 %) in Studie AT1001-41 und 80 Patienten (95,2 %) in Studie AT1001-42 wurde mindestens ein UE innerhalb des Studienzeitraumes gemeldet.	ergänzend dargestellt
Gesamtrate UE mild moderat schwer	 31/34 (91) vs. 17/18 (94) RR: 0,97 [0,807; 1,159]; p = 0,7175 21/34 (62) vs. 12/18 (67) RR: 0,95 [0,638; 1,415]; p = 0,8020 3/34 (9) vs. 2/18 (11) RR: 0,77 [0,165; 3,642]; p = 0,7467	In Studie AT1001-41 und AT1001-42 waren die meisten UEs leicht (25,9 % bzw. 22,6 %) oder moderat (47,1 % bzw. 54,8 %).	nicht belegbar
Gesamtrate SUE	7/34 (21) vs. 7/18 (39) RR: 0,59 [0,258; 1,342]; p = 0,2073	Für 22 Patienten (25,9 %) in Studie AT1001-41 und 26 Patienten (31,0 %) in Studie AT1001-42 wurde mindestens ein SUE innerhalb des Studienzeitraumes gemeldet.	nicht belegbar
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund UE	In Studie AT1001-12 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.	In beiden Studien wurde je ein Therapieabbruch aufgrund von UE gemeldet.	nicht belegbar
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Migalastat wurde die Studie AT1001-012 herangezogen, in der alle Patienten vor Studieneinschluss mindestens 12 Monate mit ERT vorbehandelt waren. Die AT1001-012 war eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie, in der Migalastat gegenüber ERT in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurde. Zusätzlich werden die für die Zulassung berücksichtigten Daten aus den offenen, einarmigen Interventionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 berichtet.

Typisch für die Manifestation des Morbus Fabry ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Speziell verantwortlich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sind Schäden an Niere, Herz und Gehirn [4]. Daher sind die Nierenfunktion sowie renale, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, auch als Kompositendpunkt, patientenrelevante Endpunkte der Studien. Auch Schmerz, als eines der klassischen Fabry-Symptome ist patientenrelevant und wurde in den Studien erhoben. Des Weiteren wurden Lebensqualität und Sicherheit sowohl vergleichend gegen ERT als auch in den Langzeitstudien untersucht.

In allen Analysen war das Ausmaß des Unterschieds von Migalastat gegenüber ERT gemäß IQWiG Methodik als nicht belegt oder geringfügig einzustufen und ein Zusatznutzen war nicht belegbar.

Nierenfunktion

In Bezug auf die Niere wird bei Fortschreiten des Morbus Fabry zunehmend eine Beeinträchtigung der Leistung festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Fabry-Patienten deutlich schneller abfallen als bei gesunden Personen. Daher ist die Stabilisierung der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung.

Es zeigt sich ein positiver Effekt von Migalastat auf die Nierenfunktion durch eine Stabilisierung der Filtrationsraten der Niere. Die Ergebnisse der Studie AT1001-012 zeigen sowohl für die mGFR $_{Iohexol}$ als auch für die eGFR $_{CKD-EPI}$ eine Vergleichbarkeit von Migalastat gegenüber ERT aufgrund sich vollständig überlappender Konfidenzintervalle. Für die Messung der GFR mittels Iohexol ergaben sich Werte für die Veränderung pro Jahr von -4,35 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,651, 1,056]) für Migalastat und -3,24 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,809, 1,334]) für ERT. Der Gruppenunterschied liegt bei -1,12 ml/min/1,73 m² (p = 0,6915, 95 %-KI [-6,740, 4,508]). Auch für die Veränderung der eGFR $_{CKD-EPI}$ pro Jahr gelten die Therapien als vergleichbar. Bei Migalastat-Patienten beträgt die eGFR $_{CKD-EPI}$ -0,40 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-2,272, 1,478]) und unter ERT beträgt sie -1,03 ml/min/1,73 m^2 (95 %-KI [-3,636, 1,575]). Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich mit 0,63 ml/min/1,73 m² nicht statistisch signifikant voneinander (p = 0,6919, 95 %-KI [-2,566, 3,834]).

Aus den Langzeitstudien geht hervor, dass die Änderung der Nierenfunktion auch über eine Zeit von weiteren 2 Jahren (AT1001-041) bzw. 3 Jahren (AT1001-042) stabil bleibt. In der Studie AT1001-041 lagen der Median bzw. der Mittelwert [95 %-KI] der Änderung pro Jahr

für eGFR $_{CKD-EPI}$ bei -0,61 bzw. 1,54 ml/min/1,73 m^2 [-1,63; 4,71] bei den Patienten mit *amenable* Mutationen. In Studie AT1001-042 betrug der Median bzw. der Mittelwert der jährlichen Änderung für eGFR $_{CKD-EPI}$ -0,4930 bzw. -1,3528 ml/min/1,73 m^2. Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in der mITT-Population unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt. Der Langzeitverlauf unter Therapie mit Migalastat ist damit vergleichbar zu der natürlichen Abnahme der Nierenfunktion bei gesunden Personen. Durchschnittlich verlieren gesunde Männer im Laufe des Lebens zwischen 20 und 90 Jahren 1 ml/min/1,73 m^2/Jahr, wobei die Funktion der Niere mit zunehmendem Alter stärker abnimmt [5]. Ab dem 40. Lebensjahr wird eine Abnahme um 2 ml/min/1,73 m^2/Jahr als physiologisch angesehen [6]. Bei unbehandelten Fabry-Patienten ist der Rückgang der Nierenfunktion im Laufe der Zeit mit -2,2 bis -12 ml/min/1,73 m^2/Jahr deutlich höher [7-12].

Klinische Ereignisse

In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurden für die Studie AT1001-012 kombinierte Endpunkte definiert, die Ereignisse in den am häufigsten betroffenen Organsystemen Herz, Niere und Gehirn sowie Todesfälle umfassen. Hierzu wurden jeweils Patienten mit mindestens einem kardialen, renalen bzw. zerebrovaskulären Ereignis erfasst. Alle Subdomänen des kombinierten Endpunkts und daher auch die Kombination aller sind patientenrelevant. In der Zusammenfassung zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Migalastat gegenüber der ERT, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (RR: 0,76, 95 %-KI [0,390; 1,480], p = 0,4192). Unter den Migalastat-Patienten hatten 29 % (10/34 Patienten) ein kardiales, renales oder zerebrovaskuläres Ereignis, in der ERT-Gruppe waren es 44 % (8/18 Patienten). Todesfälle sind weder in der Migalastat- noch in der ERT-Gruppe aufgetreten.

In einer *posthoc*-Analyse der Daten von 97 Patienten mit *amenable* Mutationen aus klinischen Phase-III-Studien blieb die Inzidenzrate von Fabry-assoziierten klinischen Ereignissen (Fabry associated clinical events, FACEs) niedrig [3]. Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl für ERT-naive Patienten als auch für ERT-erfahrene Patienten mit einer bis zu 9-jährigen Behandlung mit Migalastat. Zudem konnte in dieser Analyse ebenfalls bestätigt werden, dass die eGFR ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten dieser klinischen Ereignisse ist und ein Erhalt der Nierenfunktion stark zur Vermeidung schwerwiegender Konsequenzen beiträgt.

Herzfunktion

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Morbus Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [13]. Für Patienten der Studie AT1001-012, die schon vor Studienbeginn mindestens 12 Monate mit ERT vorbehandelt waren, zeigte sich ein Vorteil von Migalastat gegenüber ERT: Im Mittel reduzierte sich der linksventrikuläre Masseindex (LVMi) für Patienten in der Migalastat-Gruppe signifikant um -6,10 g/m^2 (95 %-KI [-10,543; -1,667]), während für Patienten der ERT-Gruppe keine signifikante Reduktion gemessen werden konnte (LS MW: 0,2; 95 %-KI [-7,024; 6,591]). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war mit einer LS MD von -5,89 jedoch nicht groß genug, um statistische Signifikanz zu erreichen.

In beiden Langzeitstudien lag der LVMi zu Baseline jeweils höher als zu Studienende, was besonders unter klinischen Aspekten im Vergleich mit unbehandelten Patienten, deren LVMi im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt, positiv zu bewerten ist [14; 15].

Schmerz

Das Schmerzerleben der Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe der Schweregrad-Komponente des Fragebogens Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Für die Patienten der Studie AT1001-012 kam es sowohl unter Migalastat als auch unter ERT zu keiner signifikanten Veränderung im Schmerzerleben während der Studienzeit. Auch in der Langzeitanwendung von Migalastat war zu erkennen, dass Patienten keine Verschlechterung ihrer Schmerzen erlitten. Die BPI-SF-Werte blieben während der gesamten Studie AT1001-041 weitestgehend konstant. Bei Patienten mit vermehrten Schmerzen zu Baseline wurde im Verlauf der Studie eine Abnahme des BPI-Composite-Scores festgestellt, die zu mehreren Messzeitpunkten statistisch signifikant war.

Lebensqualität

Die Lebensqualität von Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe des Short Form-36 Version 2 (SF36v2) erfasst. Vor Studieneinschluss erhielten alle Patienten mindestens 12 Monate ERT und nach 18 Monaten unter Migalastat zeigte sich eine Verbesserung der physischen Summenskala (Physical Component Summary, PCS) um 0,96 Punkte und im Vergleichsarm unter ERT eine Verschlechterung von -1,92 Punkten im Mittel. Es liegt damit ein statistisch signifikanter Vorteil für Migalastat gegenüber ERT vor (95 %-KI [0,749; 9,297] p = 0,0224). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges'g als nicht klinisch relevant (95 %-KI [-0,189; 1,030]). Für die mentale Summenskala (Mental Component Summary, MCS) lag nach 18 Monaten unter Migalastat ebenfalls eine Verbesserung vor (0,08 Punkte) im Vergleich zu einer Verschlechterung unter ERT (-0,41 Punkte). Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte für die MCS jedoch nicht gezeigt werden.

In den Langzeitstudien blieben die Summenskalen weitestgehend stabil, was bei einer progressiven Erkrankung wie dem Morbus Fabry anzeigt, dass die Patienten ihre Lebensqualität unter Migalastat-Behandlung erhalten können.

Sicherheit

Insgesamt zeigt Migalastat ein gutes Sicherheitsprofil. Keiner der untersuchten Endpunkte wies eine statistische Signifikanz für den Vergleich zwischen Migalastat und ERT auf. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat bei 94 % der Patienten unter Migalastat und bei 100 % der Patienten unter ERT auf. Die meisten UE waren mild bis moderat in ihrer Ausprägung. Schwere UE wurden bei 3 Patienten (9 %) unter Migalastat und bei 2 Patienten (11 %) unter ERT beobachtet. Bei 7 Patienten (21 %) der Migalastat-Gruppe und bei 7 Patienten der ERT-Gruppe (39 %) traten schwerwiegende UE (SUE) auf. In der Studie AT1001-12 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Auf Ebene der Auswertungen der UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich weder auf SOC- noch auf PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede zwischen

den Behandlungsgruppen. Die Langzeitstudien bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Migalastat und weisen auf keine neuen Sicherheitssignale hin.

Fazit

Über die Studien hinweg zeigen sich sowohl wirkungsspezifische als auch anwendungsbedingte patientenrelevante Vorteile einer Migalastat-Therapie. Obwohl Migalastat einen Vorteil gegenüber der ERT in der Lebensqualität zeigt, kann für diesen statistisch signifikanten Effekt keine klinische Relevanz belegt werden. Dem natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry kann mit Migalastat wirksam Einhalt geboten werden, was sich über die Stabilisierung der Nierenfunktion sowie die Reduktion des LVMi zeigt. Mit Morbus Fabry assoziierte klinische Ereignisse zeigten sich seltener unter Migalastat als unter ERT und waren auch in der Langzeitanwendung von niedriger Inzidenz. Gegenüber einer Therapie mit ERT besitzt Migalastat den Vorteil der oralen Verabreichung, womit eine lebenslange Infusionstherapie mit ihren assoziierten infusionsbedingten Reaktionen bzw. Infektionen sowie diversen Einschränkungen des Alltags vermieden werden können. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von der Fabry-Erkrankung beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten. Hingegen wird die ERT überwiegend in der Leber und der Milz aufgenommen und passiert nicht die Blut-Hirnschranke.

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ERT) wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als nicht belegt angesehen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

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

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung jugendliche und erwachsene Patienten ab 12 Jahren mit bestätigter Morbus Fabry-Diagnose und einer zugrundeliegenden Mutation des Gens, das für α-Galaktosidase A **(***GLA*-Gen) kodiert, welche als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die langfristige Behandlung von Morbus Fabry-Patienten mit Migalastat. Die Dosierung des Wirkstoffs Migalastat liegt gemäß Fachinformation bei 123 mg (entspricht 1 Kapsel) alle 2 Tage [16]. Auch die einarmigen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 wurden mit derselben Migalastat-Dosierung durchgeführt.

Vergleichstherapie

Die Zulassungsstudie AT1001-012 wurde mit dieser Dosierung über einen Zeitraum von 18 Monaten (inklusive Extensionsphase 30 Monaten) durchgeführt. Die Patienten im Vergleichsarm der Studie AT1001-012 erhielten ERT entsprechend der zugelassenen Dosis.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Tabelle 4-2: Liste der patientenrelevanten Endpunkte der Studien AT1001-012, AT1001-041 und AT1001-042

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung (Kurzform)
Mortalität	Anzahl Todesfälle	Hierzu war kein gesonderter Endpunkt definiert. Im Rahmen der Sicherheitsauswertungen wurde die Anzahl der Todesfälle erfasst.
Morbidität	Änderung der Nierenfunktion pro Jahr mittels $mGFR_{Iohexol}$	Messung der Plasma-Clearance von Iohexol aus Blutproben Veränderung zu Monat 18 gegenüber Baseline
	Änderung der Nierenfunktion pro Jahr mittels $eGFR_{CKD-EPI}$	Abschätzung der GFR aus Serum-Kreatinin mit Hilfe der mathematischen Formel CKD-EPI Veränderung zu Monat 18 gegenüber Baseline
	Änderung der Nierenfunktion pro Jahr mittels eGFR nach Modification of Diet in Renal Disease ($eGFR_{MDRD}$)	Abschätzung der GFR aus Serum-Kreatinin mit Hilfe der mathematischen Formel MDRD Veränderung zu Monat 18 gegenüber Baseline
	Klinischer Komposit aus renalen, kardialen, zerebrovaskulären Ereignissen	Dichotome Auswertung verschiedener renaler, kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse (zusammengefasst und einzeln)
	ECHO-Untersuchungen LVMi	Echokardiographische Untersuchung und Bestimmung des LVMi Veränderung zu Monat 6, 12 und 18 gegenüber Baseline
	Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-SF	Fragebogen Veränderung zu Monat 6, 12 und 18 gegenüber Baseline, Responderanalyse

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung (Kurzform)
Lebensqualität	Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2	Fragebogen mit Subskalen MCS und PCS Veränderung zu Monat 6, 12 und 18 gegenüber Baseline, Responderanalyse
Sicherheit	Patienten mit UE (auch gemäß SOC und PT)	Bei jedem Klinikbesuch bewertet, Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen Anzahl der Patienten
	Patienten mit milden, moderaten und schweren UE (auch gemäß SOC und PT)	Bei jedem Klinikbesuch bewertet, Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen Anzahl der Patienten
	Patienten mit schwerwiegenden UE (auch gemäß SOC und PT)	Bei jedem Klinikbesuch bewertet, Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen Anzahl der Patienten
	Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund UE	Bei jedem Klinikbesuch bewertet, Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen Anzahl der Patienten
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.		

Studientypen

Studie AT1001-012

Die klinische Phase-III-Studie AT1001-012 wurde randomisiert, offen und aktiv-kontrolliert durchgeführt. Das primäre Ziel der Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat gegenüber der ERT für Patienten mit Morbus Fabry. Die männlichen und weiblichen Patienten, die zuvor alle eine ERT erhalten hatten und eine als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifizierte Mutation aufwiesen, wurden in einem Verhältnis von 1,5:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice-Response-System. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Urinprotein-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt. Die Patienten waren ca. 21 Monate in der Studie. Diese Zeit umfasste mehrere Studienphasen:

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

Nach Ende der 18-monatigen Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnehmen (Abbildung 4-1). Diese Patienten mussten

nicht an der Follow-up-Untersuchung teilnehmen. Für Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, betrug die gesamte Studiendauer 33 Monate.

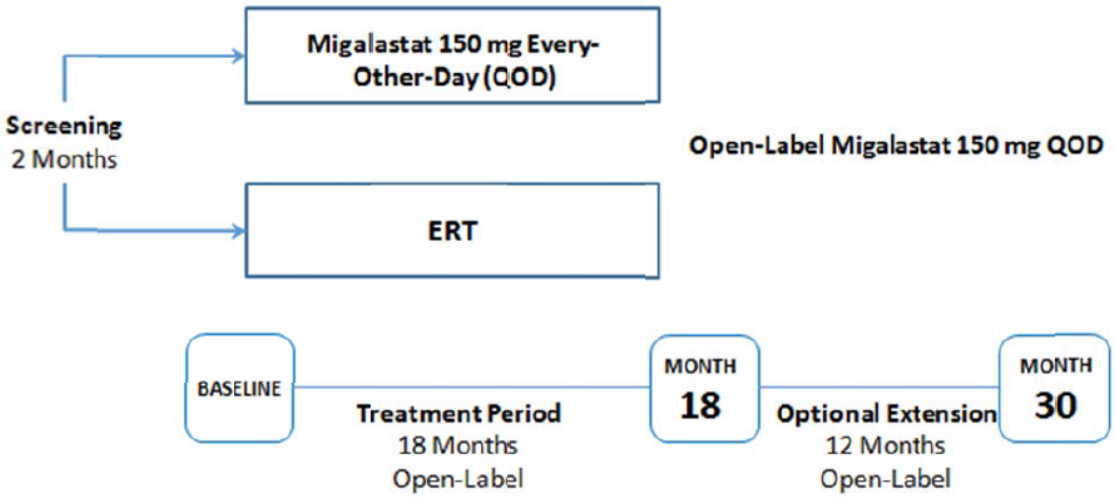

Abbildung 4-1: Studiendesign der Studie AT1001-012

1,5:1 Randomisierung, stratifiziert nach Geschlecht und Urinprotein-Status

Die Angabe 150 mg bezieht sich auf Migalastat Hydrochlorid (HCL) entsprechend 123 mg Migalastat.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Quelle: CTD 2-5 Clinical Overview [17]

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

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

- relativem Anstieg der α-GAL A-Aktivität von ≥ 1,20-fach über Baseline und
- einem absoluten Anstieg um ≥ 3 % der Enzymaktivität des Wildtyps.

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

der Patienten beobachtet werden. Der HEK 293 Trial Assay hatte also einige Patienten mehr als eine *amenable* Mutation tragend eingestuft – im Gegensatz zu dem validierten GLP-Assay. Diese falsch klassifizierten Patienten mussten bei der Berechnung der Endpunkte berücksichtigt werden. In diesem Dossier wurden für alle Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte aus beiden Studien jeweils die Populationen der Patienten mit *amenable* Mutationen (bestimmt mit GLP-Assay) ausgewertet. Für die Studie AT1001-012 wurde schon im Voraus die mITT-Population definiert, welche die Patienten mit *amenable* Mutationen umfasst. Für die Sicherheit wurde die Safety-Population der jeweiligen Studien herangezogen. Eine Übersicht der Patientenpopulationen in Abschnitt 4.2.5.1 dargestellt.

Studie AT1001-041 und Studie AT1001-042

Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden supportiv zu den Ergebnissen der 18-monatigen, randomisierten, kontrollierten Studie AT1001-012 Langzeitdaten generiert zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit der einarmigen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 präsentiert. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Migalastat werden in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	**Patienten-population**	Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-GAL A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen		Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	**Inter-vention**	Migalastat nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Migalastat muss zulassungskonform erfolgen.
3	**Vergleichs-therapie**	Für Abschnitt 4.3.1: ERT (Agalsidase alfa und Agalsidase beta) nach Maßgabe der Fachinformation	Abweichende Vergleichs-therapie	Laut deutscher S1-Leitlinie entspricht dies der Standardtherapie mit gültiger Zulassung im Anwendungsgebiet [18].
4	**Endpunkte**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) [19] und IQWiG Methodenpapier [1]
5	**Studien-design**	Für Abschnitt 4.3.1: RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensions-studien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) [2]
		Für Abschnitt 4.3.2.3.1: Ergebnisse von Langzeitstudien, einarmige Studien	Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
6	**Studien-dauer**	Für Abschnitt 4.3.1: RCT Mindestens 6 Monate Behandlungszeit	Studiendauer: < 6 Monate	Morbus Fabry ist eine chronische Erkrankung, daher sind Studien unter 6 Monaten für die Nutzenbewertung nicht aussagekräftig.
		Für Abschnitt 4.3.2.3.1: Mindestens 2 Jahre	Studiendauer: < 2 Jahre	
7	**Publika-tionstyp**	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)- bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [2]
8	**Studien-status**	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) wurde am 15.05.2023 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch für einarmige Langzeitstudien (weitere Untersuchungen) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien (Abschnitt 4.2.2) bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte bei den Recherchen auf einen RCT-Filter in der Suchstrategie verzichtet werden. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde in der Suchstrategie verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-

informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche nach RCTs und einarmigen Langzeitstudien (weitere Untersuchungen) zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) Suchportal der World Health Organization (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 15.05.2023 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchen bei der European Medicines Agency (EMA) und AMIce erfolgte nicht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Migalastat eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA am 15.05.2023 durchgeführt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suche erfolgte nicht.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der nachfolgend beschriebenen Methodik. Die Studie AT1001-012 wurde aufgrund der verschiedenen Applikationsformen von Migalastat (Kapsel) und ERT (Infusion) offen durchgeführt. Auch bei den Studien AT1001-041 und AT1001-042 handelt es sich um offene Studien. Ein unverblindetes Design der Studie führt nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, wenn geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt sind, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzieren und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivieren oder verblinden. Für jeden Endpunkt der Studie AT1001-012 wurde dies geprüft.

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der berücksichtigten Studien AT1001-041 und AT1001-042 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch für alle berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte als hoch bewertet.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studien werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist der Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Bei der Zulassungsstudie AT1001-012 handelt es sich um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie, die durch die im CONSORT-Statement aufgeführten Kriterien im Anhang 4-E beschrieben ist. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der nicht randomisierten, offenen, einarmigen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements (Anhang 4-E). Informationen zur Ausführung der Items in CONSORT- und TREND-Statements wurden den Studienberichten inkl. ihrer Appendizes entnommen [20-22].

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die Patientencharakteristika der Studie AT1001-012 (Tabelle 4-14) werden über die Auswahlkriterien der Studienteilnehmer beschrieben (Tabelle 4-5). Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass die Zielpopulation von Migalastat gemäß Zulassung nur Fabry-Patienten umfasst, die eine zugrundeliegende Mutation des *GLA*-Gens tragen, welche als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifiziert wurde. *Amenable* Mutationen sind solche, die in Zellkultur in Anwesenheit von 10 µM Migalastat eine relative Zunahme der α-GAL A-Enzymaktivität auf das ≥ 1,20-fache des Baseline-Werts zeigen und eine absolute Zunahme von ≥ 3,0 % der Aktivität des Wildtyp-Enzyms aufweisen [23]. Zu Beginn der Studie AT1001-012 wurden die Mutationen mit einem nicht GLP-validierten Zellassay an HEK-293-Zellen in Migalastat sensitiv oder nicht-sensitiv eingeteilt. Nach Einschluss der Patienten in die Studien wurde jedoch das Testsystem für das Ansprechen auf Migalastat auf den validierten GLP-Assay umgestellt. Für einige Patienten gab es daher eine neue Zuordnung, sodass neue Populationen definiert wurden, in denen die Patienten mit Mutationen, die laut Zulassung als *amenable* klassifiziert sind, ausgewertet wurden.

In diesem Dossier wurden für alle Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte der Studien AT1001-012 und AT1001-041 jeweils die Populationen der Patienten mit *amenable* Mutationen ausgewertet (mITT-Population). Für beide Studien wurde schon im Voraus die mITT-Population definiert, welche die Patienten mit *amenable* Mutationen umfasst (AT1001-012: n = 52; AT1001-041: n = 68). Für die Darstellung der Sicherheit wurde für die Studie

AT1001-012 die mITT-Safety-Population herangezogen (n = 52), die Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Für die Studie AT1001-041 liegen keine Daten zur Sicherheit für die Patienten mit *amenable* Mutationen vor, die Darstellung im Dossier erfolgt auf Grundlage der Safety-Population (n = 85).

Die Auswertung der Studie AT1001-042 in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfolgte auf Basis der ITT-Population (n = 84) und die im Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf diese. Bei der Studie AT1001-042 wurde ein Patient doppelt in das Studienprogramm aufgenommen, aber es erfolgte keine gesonderte Auswertung ohne diese Doppelzählung, die im Dossier dargestellt werden kann. Außerdem war ein Patient non-amenable. Im Rahmen dieses Dossiers wurde keine getrennte Auswertung ohne diesen Patienten durchgeführt. Eine Übersicht über die Studienpopulation und die abgeleiteten, im Dossier dargestellten Patientenpopulationen findet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Verteilung der Patienten mit *amenable* Mutationen auf die Behandlungsgruppen in den Studien AT1001-012, AT1001-041 und AT1001-042 und Ableitung der im Dossier dargestellten Patientenpopulationen

Studie	**Studien-Population (Patienten insgesamt)**	***Amenable* Population**		**Im Dossier dargestellte Patientenpopulation**
		mITT-Population	**mITT-Safety-Population**	
AT1001-012	ITT = 60 (36 Migalastat, 24 ERT) Safety = 57 (36 Migalastat, 21 ERT)	*mITT = 52 Patienten (34 Migalastat-Gruppe, 18 ERT-Gruppe)* Gegenüber der ITT-Population wurden 8 Patienten ausgeschlossen (2 Migalastat und 6 ERT). Pro Behandlungsgruppe wurden 2 Patienten ausgeschlossen, weil keine *amenable* Mutationen vorlagen. Weitere 4 Patienten der ERT-Gruppe wurden aufgrund fehlender post-Baseline GFR $_{Iohexol}$-Messung (1 Patient) und zurückgezogener Einwilligung (3 Patienten) ausgeschlossen.	*mITT-Safety = 52 Patienten (34 Migalastat-Gruppe, 18 ERT-Gruppe)*	*mITT = 52 (34 Migalastat-Gruppe, 18 ERT-Gruppe)* *mITT-Safety = 52 (34 Migalastat-Gruppe, 18 ERT-Gruppe)*
AT1001-041	ITT/Safety: 85 (85 Migalastat)	*mITT = 68 Patienten (68 Migalastat-Gruppe)* Gegenüber der ITT-Population wurden 17 Patienten ausgeschlossen (17 Migalastat), weil keine *amenable* Mutationen vorlagen.	Es liegen zur Sicherheit keine Daten für die mITT-Population vor, die im Dossier enthaltenen Daten beziehen sich daher auf die Safety-Population	*mITT = 68 (68 Migalastat-Gruppe)* *Safety = 85 (85 Migalastat-Gruppe)*
AT1001-042	ITT: 84 (84 Migalastat) Für diese Studie wurde keine Safety-Population definiert. Die Auswertung der Sicherheit fand anhand der ITT statt.	*mITT = 83 Patienten (83 Migalastat-Gruppe)* Gegenüber der ITT-Population musste 1 Patient ausgeschlossen werden (1 Migalastat), da er doppelt in die Studiendaten aufgenommen wurde. Es liegen zu den patientenrelevanten Endpunkten keine Daten für die mITT-Population vor, daher werden die im Dossier enthaltenen Daten anhand der ITT-Population berichtet.	Es liegen zur Sicherheit keine Daten für die mITT-Population vor.	*ITT = 84 (84 Migalastat-Gruppe)*
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.				

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie AT1001-012

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:
Einschlusskriterien
- Männer oder Frauen im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry zur Visite 1 (Screening); Patienten unter 18 wurden nur von Zentren rekrutiert, die alle regulatorischen und ethischen Anforderungen erfüllten. - Patienten mit einer bestätigten *GLA*-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat *in vitro* gezeigt werden konnte. - ERT-Behandlung wurde mindestens 12 Monate vor Visite 2 (Baseline) initiiert. - Dosierung der ERT war über die letzten 3 Monate vor Visite 2 (Baseline) stabil und es wurden mindestens 80 % der aktuell empfohlenen Dosierung erhalten. - GFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2 - Patienten, die Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (Sartane, ARBs) einnahmen, mussten seit mindestens 4 Wochen vor Visite 2 (Baseline) auf eine stabile Dosis eingestellt sein. - Männer und Frauen im reproduktionsfähigen Alter mussten sich mit der Verwendung medizinisch akzeptierter Kontrazeption für die Studienperiode und anschließende 30 Tage einverstanden erklären. Für Standorte in Italien: Zustimmung der Patienten im reproduktionsfähigen Alter mit dem Arzt eine Verhütungsstrategie (oder -methode) zu planen (oder vom Partner planen zu lassen) um eine Schwangerschaft während der Studienperiode und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis des im Protokoll definierten Studienmedikaments zu vermeiden. - Schriftliche Einwilligung zur Studie.
Ein Patient wurde hingegen als ungeeignet für die Studie eingestuft, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:
Ausschlusskriterien
- Patienten mit Nierentransplantation oder einer anderen Organtransplantation - Patienten waren dialysepflichtig aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) - Patienten hatten eine dokumentierte transitorische ischämische Attacke (TIA), einen Schlaganfall, eine instabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1 (Screening). - Patienten mit klinisch bedeutsamer instabiler Herzerkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes. - Schwanger oder stillend - Allergie oder Überempfindlichkeit auf Migalastat (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). - Patienten mit absoluter Kontraindikation für Iohexol und/oder Unfähigkeit an dem $mGFR_{Iohexol}$-Test teilzunehmen. - Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat). - Patienten, die bis zu 30 Tage vor Visite 1 (Screening) mit einer anderen Studienmedikation behandelt wurden. - Andere Faktoren oder hinzukommende Erkrankungen, die es den Patienten verwehren, nach Protokoll behandelt werden zu können oder nach Ansicht des Prüfarztes ein zu großes Risikopotenzial bei Studienteilnahme darstellen. - Patienten, die gemäß Prüfarzt aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet waren.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden einarmigen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 aufgeführt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte lassen eine Bewertung der medizinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten unter Migalastat zu. Um das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu quantifizieren, wurden folgende Endpunkte aus den im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten Studien betrachtet:

Tabelle 4-6: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	**Endpunkt untersucht in**		
	AT1001-012	**AT1001-041**	**AT1001-042**
Mortalität			
Todesfälle	●	●	●
Morbidität			
Änderung der Nierenfunktion pro Jahr	●	●	●
Klinischer Kompositendpunkt	●	-	-
ECHO-Untersuchungen (LVMi)	●	●	●
BPI-SF	●	●	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2	●	●	●
Sicherheit			
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●	●	●
Anzahl Patienten mit milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●	●	●
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●	●	●
Anzahl Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse	●	●	●
Hinweis: ●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben, -: Endpunkt wurde nicht in der Studie erhoben Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

Mortalität – Todesfälle

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

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

Morbidität

Änderung der Nierenfunktion

In Bezug auf die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Morbus Fabry ist die Stabilisierung der Nierenfunktion ein klinisch bedeutsamer Endpunkt. Die bei Morbus Fabry beeinträchtigte Nierenfunktion bei fortschreitendem Gewebeschaden führt zu einer rascheren Abnahme der GFR als altersbedingt zu erwarten wäre. Unter einer wirksamen Therapie ist daher eine Verlangsamung der Progression oder eine Stabilisierung des aktuellen Zustandes zu erwarten. Die GFR wird als Maß zur Klassifizierung renaler Funktionsstörungen und zur Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz verwendet [24]. Die Abnahme der GFR ist direkt assoziiert mit dem Nachlassen der Nierenfunktion [24]. Die GFR-Werte entscheiden somit aufgrund definierter Schwellenwerte direkt über den weiteren Therapieverlauf bis hin zur Dialyse. Daher ist hier nicht nur die klinische Relevanz offensichtlich, sondern auch die Patientenrelevanz der GFR als Maß für Beschwerden und Komplikationen.

Die Schätzung der Nierenfunktion über die eGFR ist für Patienten auch insofern relevant, dass sie mit dem Ausmaß der Lebensqualität korreliert. In einer 2014 veröffentlichten Studie mit 96 Fabry-Patienten von Wagner *et al.* konnte gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht [25].

Im Rahmen der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Migalastat werden die Änderungen der GFR dargestellt, die über die $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$, $eGFR_{MDRD}$ und $mGFR_{Iohexol}$ ermittelt wurden. Dabei stellt die Erfassung der Plasma-Clearance von Iohexol eine direkte Methode zur Ermittlung der GFR dar. Iohexol ist ein jodhaltiges Kontrastmittel, das ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, wodurch die renale Clearance eines Patienten bestimmt werden kann.

Eine stabile eGFR bzw. mGFR wird von Amicus Therapeutics als direkt patientenrelevanter Endpunkt für Morbidität angesehen, da das frühe und häufige Auftreten einer Verschlechterung der eGFR bzw. mGFR eine Relevanz des Endpunktes aus Sicht der Patienten darstellt und mit einer abnehmenden Nierenfunktion für den Patienten spürbare Komplikationen und Symptome einhergehen.

Klinischer Kompositendpunkt

Typisch für die Manifestation der Fabry-Erkrankung ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Insbesondere die Symptome der dritten Phase der Erkrankung sind dabei von Bedeutung. Diese wird durch schwere Nierenerkrankungen und Beteiligung der Gefäß-, Herz- und zerebralen Systeme definiert [4]. Daher wurden zu diesen Aspekten kombinierte Endpunkte gebildet, die einzeln sowie zusammengefasst als klinischer Kompositendpunkt ausgewertet wurden. Der klinische Kompositendpunkt wird definiert als das Auftreten von mindestens einem renalen, kardialen oder zerebrovaskulären Ereignis oder des Todes.

Kardiale, renale und zerebrovaskuläre Ereignisse sind *per se* patientenrelevante Endpunkte, daher gilt dies ebenfalls für den im Dossier berichteten klinischen Kompositendpunkt.

ECHO-Untersuchungen (LVMi)

ECHO-Untersuchungen (LVMi) werden als die Veränderung des LVMi von Baseline, die via Echokardiogramm gemessen werden, definiert. Die echokardiographischen Untersuchungen werden nach den Vorgaben der *American Society of Echocardiography* und studienspezifischen Leitlinien des ECHO-Labors durchgeführt [26].

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein typisches Kennzeichen der Morbus Fabry-assoziierten Kardiomyopathie und geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [13]. Aus Daten des Morbus Fabry-Registers geht hervor, dass kardiale Komplikationen der Erkrankung die Haupttodesursache darstellen [27; 28]. Bleiben Patienten mit Morbus Fabry unbehandelt, steigt der LVMi im natürlichen Krankheitsverlauf zunehmend an [14; 29]. Eine Reduktion des LVMi hingegen korreliert mit einer Verbesserung der gesundheitlichen Folgen (z. B. Schlaganfall, Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Ereignisse) [30]. Dies spricht für die klinische Bedeutsamkeit einer LVMi-Reduktion [27; 29].

Aufgrund der beschriebenen Zusammenhänge wird der durch ECHO-Untersuchungen bestimmte LVMi bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry von Amicus Therapeutics als direkt patientenrelevanter Endpunkt für Morbidität angesehen und berichtet.

BPI-SF

Der Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) ist ein für Krebserkrankungen validierter Fragebogen und wird definiert als die Veränderung der von den Patienten selbst berichteten Bewertungen ihrer Schmerzen im BPI-SF gegenüber Baseline.

Dieser speziell für die Erhebung von Schmerzerleben und Schmerzbewertung ausgelegte Fragebogen wurde ursprünglich für Krebspatienten entwickelt und deckt sowohl die sensorische Dimension (Schmerzintensität) als auch die reaktive Dimension (Beeinträchtigung des Lebens) ab [31]. Der in den Migalastat-Studien eingesetzte Fragebogen BPI-SF umfasst vier Fragen zur Schmerzintensität, zwei Fragen zum Gebrauch von Analgetika und sieben Fragen zur Einschränkung des Alltags durch Schmerzen und Schmerzinterferenz. Zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet der BPI-SF eine 11-stufige numerische Skala mit Werten von Null (0) bis Zehn (10), wobei eine Null „Keine Schmerzen“ und eine Zehn

„Stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutet. Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst ausgefüllt und die Ergebnisse in einem Composite Score dargestellt.

In vielen Indikationen, die mit chronischen Schmerzen einhergehen, sind erkrankungsspezifische Messungen noch nicht verfügbar oder validiert. Daher werden von der IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials) Empfehlungen zur Verwendung geeigneter Methoden für klinische Studien vergeben. Nach diesen Empfehlungen stellt der BPI ein verlässliches und valides Messinstrument chronischer Schmerzen dar [32]. Der Einsatz dieses Fragebogens zur Bewertung des Schmerzerlebens wurde in der früheren Nutzenbewertung von 2016 bereits berücksichtigt [33].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SF-36v2

Der validierte Fragebogen Short Form-36 Version 2 (SF-36v2) ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität mit 36 Fragen.

Der SF-36v2 umfasst die acht Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Aus diesen Subskalen werden zwei Summenskalen gebildet: PCS und MCS [34; 35]. Die Bewertung erfolgt anhand einer Skala mit Werten von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Der veröffentlichten Literatur ist zu entnehmen, dass Patienten mit Morbus Fabry hier entsprechende Einschränkungen zeigen. Eine signifikant verminderte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung wurde für alle Dimensionen des Fragebogens beschrieben [36; 37]. Der SF-36v2 wird zur Einschätzung der Lebensqualität auch von der deutschen Fabry-Leitlinie zur Verlaufskontrolle empfohlen [18]. Da die Lebensqualität im Allgemeinen patientenrelevant ist und der SF-36v2 als valides Messinstrument gilt, wird dieser Endpunkt der Migalastat-Studien im vorliegenden Dossier als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt. Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde dieser Endpunkt auch bereits vom G-BA als patientenrelevant angesehen [38].

Sicherheit

Im Rahmen der Sicherheitsauswertung der vorliegenden Studie zu Migalastat wurden alle UE, deren Einteilung in milde, moderate und schwere UE sowie schwerwiegende UE erfasst, zudem solche, die zu einem Therapieabbruch führten. Es werden für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die relevanten Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte dargestellt. Laut Verfahrensordnung ist es erforderlich, dass der aktuelle Erkenntnisstand insbesondere eine Reduzierung von Behandlungsrisiken und Steigerung der Patientensicherheit erwarten lässt und somit der Endpunkt Sicherheit stets als patientenrelevant gilt [2].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegen nur die randomisierte Studie AT1001-012 sowie die einarmigen Studien AT1001-041 und -042 vor. Es wurde demnach keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für den primären Endpunkt waren neben der Hauptanalyse mittels nicht adjustierter ANCOVA zusätzlich MMRM-Analysen für die folgenden Populationen geplant:

- Per-Protokoll-Population
- Alle Patienten, die in den ERT-Arm randomisiert wurden (unabhängig vom Mutationsstatus)
- Alle Patienten, die Monat 18 abgeschlossen hatten

Für die Endpunkte SF-36v2 und BPI-SF wurden *posthoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Analysen verwenden ein MMRM und die Berechnung des Hedges’g basiert im Unterschied zur Hauptanalyse nicht auf den Mittelwerten sondern auf den LS-Mittelwerten. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden die folgenden Subgruppen der Studie AT1001-012 für alle Endpunkte analysiert:

- Geschlecht (weiblich, männlich) (*a priori*)
- Altersgruppe (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) (*posthoc*)

- Herkunft (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, verschiedene) (*posthoc*)
- Herkunftsland (Frankreich, Italien, USA, Japan, Großbritannien, Dänemark, Brasilien, Belgien, Österreich, Australien) (*posthoc*)
- 24-Stunden Urinprotein (< 100 mg / 24 Stunden, ≥ 100 mg / 24 Stunden, keine Information) (*a priori*)
- 24-Stunden Urinprotein und Geschlecht (weiblich < 100 mg / 24 Stunden, weiblich ≥ 100 mg / 24 Stunden und < 1000 mg / 24 Stunden, männlich < 100 mg / 24 Stunden, männlich ≥ 100 mg / 24 Stunden und < 1000 mg / 24 Stunden, männlich ≥ 1000 mg / 24 Stunden, keine Information) (*a priori*)

In der Studie AT1001-012 wurden für den primären Endpunkt „Änderung der Nierenfunktion pro Jahr“ die Subgruppenanalysen „Geschlecht“, „24-Stunden Urinprotein“ und „24-Stunden Urinprotein und Geschlecht“ durchgeführt sowie für den Endpunkt „ECHO-Untersuchungen (LVMi)“ die Subgruppenanalyse „Geschlecht“.

Aufgrund der Tatsache, dass Morbus Fabry zu den seltenen Erkrankungen gehört, hat die hier vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie AT1001-012 nur eine geringe Teilnehmerzahl. Insgesamt werden für die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen mITT-Daten von 52 Patienten vorgelegt. Jede Unterteilung in Subgruppen ist mit einer Verringerung der Patientenzahl und folglich auch mit einer größeren Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse verbunden. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden nur die Subgruppenanalysen präsentiert, die die folgenden Kriterien zur Auswertung erfüllen:

- mindestens 10 Patienten pro Subgruppe
- für binäre Endpunkte: mindestens 10 Ereignisse pro Subgruppe

Für die Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 werden aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
AT1001-011	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	Migalastat Placebo
AT1001-012	ja	ja	abgeschlossen	18 Monate	Migalastat ERT
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist 15.05.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
AT1001-011	A3: Entspricht nicht der zVT
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

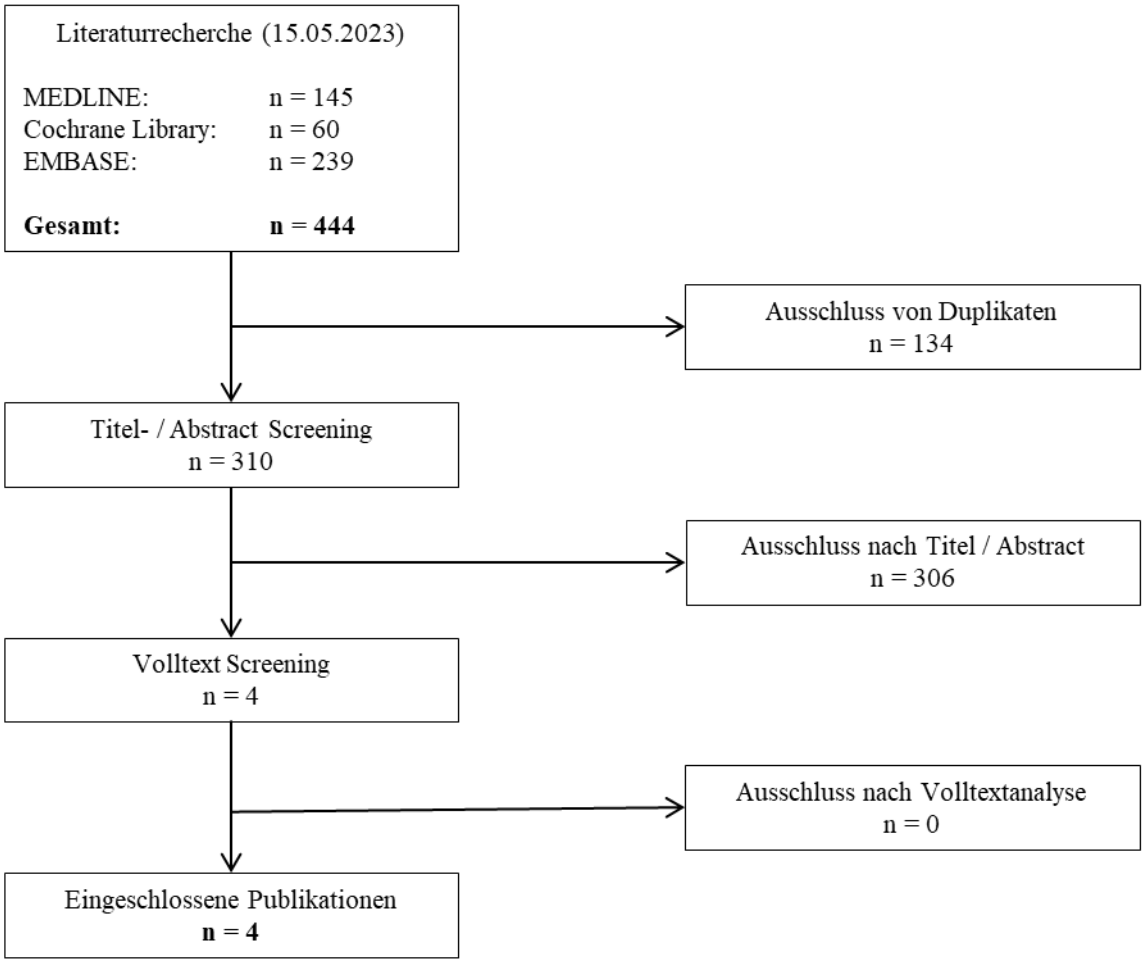

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 444 Treffer. Nach Ausschluss von 134 Duplikaten wurden die verbleibenden 310 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract, sowie dem Volltext, wurden 4 Publikationen eingeschlossen. Die Publikationen berichten Ergebnisse der AT1001-012 (ATTRACT)-Studie [39-42].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate [a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AT1001-012 (ATTRACT)	ClinicalTrials.gov: NCT01218659 [43] EU-CTR: 2010-022636-37 [44] ICTRP: NCT01218659 [45]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

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

Die Information hat den Stand vom 15.05.2023

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen** [a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
AT1001-012 (ATTRACT)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-225) [46] G-BA Nutzenbewertung [38]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 15.05.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen** [a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie** [b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge** [c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen** [d] **(ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AT1001-012 (ATTRACT)	ja	ja	nein	ja [20]	ja [43-45]	ja [38-42; 46]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AT1001-012	Klinische Phase-III-Studie, randomisiert, Open-Label und aktiv kontrolliert	Jugendliche bzw. Männer und Frauen im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry und einer bestätigten *GLA*-Mutation, für die das Ansprechen auf Migalastat *in vitro* gezeigt werden konnte. Alle Teilnehmer erhielten ERT seit mindestens 12 Monaten vor Studienbeginn. Dosierung der ERT war über die letzten 3 Monate stabil bei mindestens 80 % erhaltener Dosierung.	ITT-Population: Migalastat-Gruppe (n = 36) ERT-Gruppe (n = 24) *Amenable* Population = mITT: Migalastat-Gruppe (n = 34) ERT-Gruppe (n = 18)	Jeder Patient war ca. 21 Monate in der Studie. Diese Zeit umfasste mehrere Phasen: 1. Screening/Baseline (ca. 2 Monate) 2. Open-label Behandlungsphase (ca. 18 Monate) 3. Follow-up (1 Monat) Nach Ende der 18-monatigen Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnehmen. Diese Patienten mussten nicht an der Follow-up Untersuchung teilnehmen. Für Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, betrug	Geplant: 28 Behandler an 25 Studienzentren in 10 Ländern (Österreich, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, UK, USA) Die Zentren wurden auf 50 aufgestockt, um die Rekrutierung zu erleichtern. Erster Patient randomisiert: 08.09.2011 Letzter Patient beendete die 18-monatige Behandlungsphase der Studie: 27.05.2014 Studienende: 28.05.2015	<u>Primäre Endpunkte:</u> • Veränderung der $mGFR_{Iohexol}$, pro Jahr gemessen als Plasma Clearance von Iohexol zwischen Baseline und 18 Monaten • Veränderung der eGFR, pro Jahr gemessen als CKD-EPI entsprechend $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline bis 18 Monate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der $mGFR_{Iohexol}$ von Baseline • Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline • Veränderung pro Jahr der eGFR,

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				die gesamte Studiendauer 33 Monate. Interim Datenschnitt nach 18 Monaten mit Studienbericht vom 09.03.2015		gemessen als Modification of Diet in Renal Disease equation ($eGFR_{MDRD}$) von Baseline bis 18 Monate • Veränderung der $eGFR_{MDRD}$ von Baseline <u>Klinische Komposit-endpunkte, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden Ereignissen:</u> • Renale Ereignisse: a) Abnahme von $eGFR_{Iohexol}$ ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 relativ von Baseline, mit eGFR-Wert < 90 ml/min/1,73 m^2 b) Anstieg von 24-Stunden Urinprotein ≥ 33 % relativ von Baseline, mit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Anstieg auf Protein ≥ 300 mg • Kardiale Ereignisse: a) Herzinfarkt b) Instabile Angina pectoris c) Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators d) Herzinsuffizienz NYHA Stadium III oder IV • Zerebrovaskuläre Ereignisse: a) Schlaganfall b) TIA • Tod <u>Weitere</u> • Veränderung des LVMi von

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Baseline • Veränderung des Schmerzes (BPI) von Baseline bei Patienten, die Schmerzen angaben • Veränderung der Lebensqualität von Baseline mittels SF-36v2 <u>Sicherheit</u> • Unerwünschte Ereignisse
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.						

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

Studie	**Migalastat**	**ERT**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AT1001-012	1 Kapsel mit 150 mg Migalastat-HCl, entsprechend 123 mg Migalastat oral jeden 2. Tag. An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ während der Studienperiode eingenommen. Diese Kapsel unterschied sich bzgl. des Aussehens von Migalastat.	ERT (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta). Agalsidase wurde vom jeweiligen behandelnden Arzt verschrieben und den Patienten intravenös verabreicht.	Allen Patienten wurde während der Screeningperiode ERT verabreicht. Patienten, die in die ERT-Gruppe randomisiert wurden, erhielten diese weiterhin.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

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

AT1001-012 mITT	**Behandlungsarm**	
	Migalastat N = 34	**ERT N = 18**
Baseline-Charakteristika		
Alter (Jahre), p = 0,1325		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	34 51,18 13,24 54,00 18,00 70,00	18 44,78 14,71 46,00 18,00 70,00
Altersgruppe, p = 1,0000		
≤ 65 Jahre alt > 65 Jahre alt	31 (91) 3 (9)	17 (94) 1 (6)
Geschlecht, p = 1,0000		

AT1001-012 mITT	Behandlungsarm	
	Migalastat N = 34	**ERT N = 18**
Baseline-Charakteristika		
weiblich männlich	20 (59) 14 (41)	10 (56) 8 (44)
Ethnie (nur Studienzentren in US und Japan), p = 0,6207		
hispanisch/Latino nicht hispanisch/nicht Latino japanisch keine Angabe keine Information	0 (0) 7 (21) 5 (15) 1 (3) 21 (62)	0 (0) 6 (33) 1 (6) 0 (0) 11 (61)
Herkunft, p = 0,6111		
amerikanisch-indianisch oder alaska-nativ asiatisch schwarz oder afroamerikanisch nativ-hawaiianisch oder andere Pazifik-Insulaner weiß verschiedene andere	0 (0) 5 (15) 0 (0) 0 (0) 28 (82) 1 (3) 0 (0)	0 (0) 1 (6) 0 (0) 0 (0) 17 (94) 0 (0) 0 (0)
Land, p = 0,8034		
AUS AUT BEL BRA DNK FRA GBR ITA JPN USA	3 (9) 2 (6) 1 (3) 0 (0) 5 (15) 1 (3) 7 (21) 2 (6) 5 (15) 8 (24)	1 (6) 2 (11) 0 (0) 0 (0) 5 (28) 1 (6) 2 (11) 0 (0) 1 (6) 6 (33)
Gewicht (kg), p = 0,1463		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	34 75,34 20,28 72,35 43,30 142,90	18 83,93 19,61 83,78 52,40 117,80
Größe (cm), p = 0,3188		
n Mittelwert	34 167,67	17 170,50

AT1001-012 mITT	**Behandlungsarm**	
	Migalastat N = 34	**ERT N = 18**
Baseline-Charakteristika		
SD Median Minimum Maximum	9,85 168,20 150,00 187,45	9,21 171,00 155,30 186,69
BMI (kg/m²), p = 0,3111		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	34 26,82 7,16 24,91 18,47 55,13	17 29,00 7,11 26,47 19,75 42,44
BMI zu Baseline, p = 0,4224		
≤ 25 kg/m² > 25 kg/m² keine Angabe	17 (50) 17 (50) 0 (0)	7 (39) 10 (56) 1 (6)
Jahre seit Fabry Diagnose, p = 0,2473		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	34 9,56 10,87 4,54 1,21 42,92	18 13,91 13,47 7,30 1,22 39,46
ERT zu Baseline, p = 0,8456		
Fabrazyme Replagal keine Angabe	11 (32) 22 (65) 1 (3)	7 (39) 11 (61) 0 (0)
Alter (Median), p = 0,3819		
≤ Median > Median	15 (44) 19 (56)	11 (61) 7 (39)
Gebrauch von ACEi/ARB/Ri zu Baseline, p = 0,7707		
Ja Nein	16 (47) 18 (53)	10 (56) 8 (44)
HEK *amenable*, p = NA		

AT1001-012 mITT	**Behandlungsarm**	
	Migalastat N = 34	**ERT N = 18**
Baseline-Charakteristika		
Ja	34 (100)	18 (100)
Nein	0 (0)	0 (0)
keine Angabe	0 (0)	0 (0)
24-Std. Urinprotein stratifizierte Randomisierung, p = 0,7749		
< 100 mg/24 h	15 (44)	7 (39)
≥ 100 mg/24 h	19 (56)	11 (61)
keine Angabe	0 (0)	0 (0)
24-Std. Urinprotein zu Baseline (mg/24 h), p = 0,4095		
n	34	18
Mittelwert	259,59	417,39
SD	422,22	735,46
Median	123,50	171,50
Minimum	0,00	0,00
Maximum	2282,00	3154,00
24-Std. Urinprotein zu Baseline (mg/24 h), p = 0,5578		
< 100 mg/24 h	15 (44)	6 (33)
≥ 100 mg/24 h	19 (56)	12 (67)
keine Angabe	0 (0)	0 (0)
Urinalbumin: Kreatinin-Verhältnis (mg/mmol), p = 0,5108		
n	33	17
Mittelwert	13,55	21,89
SD	28,91	47,08
Median	2,60	5,76
Minimum	0,34	0,45
Maximum	155,94	196,96
Urinprotein: Kreatinin-Verhältnis (mg/mmol), p = 0,5444		
n	33	17
Mittelwert	22,75	32,19
SD	37,61	57,18
Median	11,11	14,43
Minimum	0,00	0,00
Maximum	200,18	240,76
mGFR $_{Iohexol}$ (ml/min/1,73m²), p = 0,8948		
n	34	18
Mittelwert	82,28	81,43
SD	16,88	23,91

AT1001-012 mITT	**Behandlungsarm**	
	Migalastat N = 34	**ERT N = 18**
Baseline-Charakteristika		
Median Minimum Maximum	81,30 52,80 124,00	79,70 33,00 132,20
eGFR $_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73m²), p = 0,3143		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	34 88,70 20,22 85,91 51,33 132,47	18 94,71 20,20 96,26 44,83 129,52
eGFR $_{MDRD}$ (ml/min/1,73m²), p = 0,7620		
n Mittelwert SD Median Minimum Maximum	34 83,32 21,26 78,50 47,00 131,00	18 85,06 18,47 86,50 43,00 124,00
mGFR $_{Iohexol}$ (ml/min/1,73m²), p = 0,4055		
< 60 ml/min/1,73m² ≥ 60 ml/min/1,73m² keine Angabe	3 (9) 31 (91) 0 (0)	3 (17) 15 (83) 0 (0)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.		

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

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

Bei der Studie AT1001-012 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Open-Label Phase-III-Studie. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat gegenüber ERT bei männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Fabry, die zuvor ERT erhalten hatten und die eine auf Migalastat ansprechende *GLA*-Mutation aufwiesen (*amenable* Mutationen).

Die in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in einem Verhältnis von 1,5:1 in zwei Studienarme randomisiert. In Studienarm A wurde die Behandlung mit ERT beendet und die Migalastat-Behandlung begonnen, während in Studienarm B die Behandlung mit ERT weitergeführt worden ist. Die Studie wurde in mehrere Phasen unterteilt:

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

Allen Patienten wurde während der Screening-/Baseline-Phase ERT verabreicht. Patienten, die in die ERT-Gruppe randomisiert wurden, erhielten diese weiterhin. Nach Beendigung der 18-monatigen Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer 12-monatigen Extensionsphase teilnehmen, die je nach örtlichen Bestimmungen erfolgte. Diese Patienten nahmen in dem Fall nicht an der Follow-up-Untersuchung teil. Die gesamte Studiendauer betrug für Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, 33 Monate.

Geplant wurde die Studie für 50 Studienzentren in 10 Ländern. Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice-Response-System anhand der Stratifizierungsfaktoren Geschlecht und Urinprotein (< 100 mg/24 h; ≥ 100 mg/24 h).

In die Studie AT1001-012 wurden 68 Patienten gescreent, von denen 60 randomisiert werden konnten (ITT-Population; 36 Migalastat, 24 ERT). In diesem Dossier werden die Populationen der Patienten mit *amenable* Mutationen (mITT und mITT-Safety) dargestellt. Die mITT-Population (n = 52; 34 Migalastat, 18 ERT) wurde für die Analyse der Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte in dieser Studie herangezogen, während die Sicherheit anhand der mITT-Safety-Population (n = 52; 34 Migalastat, 18 ERT) ausgewertet wurde.

Migalastat wurde als Hartkapsel à 123 mg Wirkdosis (entspricht 150 mg Migalastat-HCl) jeden zweiten Tag oral eingenommen. An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ eingenommen. Als aktive Kontrolle diente ERT (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta), welche zulassungskonform intravenös verabreicht worden ist.

Der erste Patient wurde am 08.09.2011 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient beendete die 18-monatige kontrollierte Behandlungsphase am 27.05.2014. Im Dossier werden ausschließlich die Daten des randomisierten, kontrollierten Teils der Studie AT1001-012 nach 18-monatiger Behandlungszeit dargestellt, die im Interims-Studienbericht vom 09.03.2015 präsentiert werden.

In den mITT-Populationen waren die demografischen Charakteristika in den Behandlungsarmen von Migalastat und ERT vergleichbar. Der Altersmedian lag bei 54 Jahren für Migalastat und 46 Jahren für den ERT-Behandlungsarm. In beiden Behandlungsarmen gab es mehr weibliche (Migalastat 59 %; ERT 56 %) als männliche Patienten (Migalastat 41 %; ERT 44 %). Die überwiegende Mehrheit der Patienten war weiß (82 % bei Migalastat und 94 % bei ERT).

Auch die bei Studienbeginn erhobenen krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die mittlere Zeit seit der Diagnose der Fabry-Krankheit betrug 4,54 Jahre (Migalastat) und 7,30 Jahre (ERT). Die ERT-Wirkstoffe, die den Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu Beginn der Studie verabreicht wurden, wurden ebenfalls erfasst. Die meisten Patienten hatten bis Studienbeginn Replagal erhalten (65 % in der Migalastat-Gruppe; 61 % in der ERT-Gruppe); 32 % in der Migalastat- und 39 % in der ERT-Behandlungsgruppe waren mit Fabrazyme behandelt worden. Für einen Patienten in der Migalastat-Gruppe lag diesbezüglich keine Angabe vor. Außerdem erhielten 47 % (in der Migalastat-Gruppe) und 56 % (in der ERT-Gruppe) der Patienten zu Studienbeginn ACEIs, ARBs oder RIs. 56 % der Patienten im Migalastat- und 67 % der Patienten im ERT-Behandlungsarm hatten zu Studienbeginn ≥ 100 mg Protein im 24-Stunden-Urin. Der Mittelwert für das Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin lag bei 13,55 bzw. 21,89 mg/mmol und für das Protein-Kreatinin-Verhältnis im Urin bei 22,75 bzw. 32,19 mg/mmol in der Migalastat- und ERT-Behandlungsgruppe. Der Mittelwert für mGFR $_{Iohexol}$ lag bei 82,28 und 81,43 ml/min/1,73 m^2 und für eGFR $_{CKD-EPI}$ bei 88,70 und 94,71 ml/min/1,73 m^2 für die Migalastat- bzw. ERT-Behandlungsgruppe.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Alter, Ethnie, Krankheitsdauer, Komorbidität, Vortherapien sowie begleitende Arzneimittel dargestellt. Hierfür wurden die Patientencharakteristika der mITT-Population AT1001-012 / AT1001-041) und der ITT-Population (AT1001-042) mit publizierten Charakteristika von Fabry-Patienten aus Europa [47; 48] bzw. Deutschland [49] verglichen. Es gibt eine sehr gute Vergleichbarkeit mit den zu erwartenden Charakteristika der Patienten im deutschen Versorgungsalltag. Die Patienten in der Studie stammen aus Nordamerika und Europa und sind zu 86,5 % kaukasischer Abstammung. Somit kann von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AT1001-012	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das unverblindete Design der Studie AT1001-012 führte nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, da geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt waren, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten. Dies wurde für jeden Endpunkt der Studie AT1001-012 separat geprüft. Bei patientenberichteten Endpunkten musste wegen fehlender Verblindung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft werden.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Endpunkt untersucht in AT1001-012**
Mortalität	
Todesfälle	●
Morbidität	
Änderung der Nierenfunktion pro Jahr	●
Klinischer Kompositendpunkt	●
ECHO-Untersuchungen (LVMi)	●
BPI-SF	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	●
Sicherheit	
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●
Anzahl Patienten mit milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●
Anzahl Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse	●
Hinweis: ●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Todesfälle – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität - Todesfälle

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Das Auftreten von Todesfällen wurde bei der Sicherheitsanalyse im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst. Es wurden jegliche Todesfälle, die während der Teilnahme an der Studie aufgetreten sind, gezählt. Folgende statistische Methoden wurden verwendet: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die innerhalb der ersten 18 Monate verstorben sind sowie deren 95 %-KI wurden für jede Behandlungsgruppe berechnet und dargestellt. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Safety-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität - Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie AT1001-012 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist in der Studie AT1001-012 keine Verzerrung zu erwarten, da die Erfassung von Todesfällen unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Daher ist für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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

4.3.1.3.1.2 Änderung der Nierenfunktion – RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Änderung der Nierenfunktion

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Die Änderung der Nierenfunktion pro Jahr ist der primäre Endpunkt der Studie und wurde von Baseline bis zu Monat 18 untersucht. Ermittelt wurde dieser Endpunkt durch lineare Regression der jährlichen Änderungen (d. h. Steigungen) von u. a. der eGFR $_{CKD-EPI}$. Folgende Formel liegt der Berechnung der eGFR $_{CKD-EPI}$ zugrunde [50]: $eGFR_{\text{CKD-EPI}} = 141 \times \min\left(\frac{Scr}{\kappa, 1}\right)^{\alpha} \times max\left(\frac{Scr}{\kappa, 1}\right)^{-1,209} \times 0{,}993^{Alter} \times 1{,}018\ (falls\ weiblich) \times 1{,}159\ (falls\ farbig)$ wobei: • Scr = Serumkreatinin • κ = 0,7 für Frauen und κ = 0,9 für Männer, • α = -0,329 für Frauen und α = -0,411 für Männer, • min steht für das Minimum des Serumkreatinins/κ oder 1, • max steht für das Maximum des Serumkreatinins/κ oder 1. Zusätzlich zur Berechnung des eGFR $_{CKD-EPI}$ wird die Nierenfunktion noch anhand weiterer Formeln berechnet: • eGFR $_{MDRD}$ • mGFR $_{Iohexol}$ Iohexol ist ein jodhaltiges Kontrastmittel, das ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, wodurch die renale Clearance eines Patienten exakt bestimmt werden kann. Bei dieser Untersuchung wurde strikt darauf geachtet, dass ein Arm für die Verabreichung und der andere Arm für die Probenentnahme verwendet wurden. Es wurde an jedem Untersuchungstag eine 5 ml-Dosis des Kontrastmittels Omnipaque® (enthält 3,235 g Iohexol) in eine periphere Vene verabreicht und mit 10 ml Kochsalzlösung nachgespült. • Entnahme von Blutproben nach 120, 150, 180, 210 und 240 Minuten; die Proben wurden binnen 60 min zentrifugiert und eingefroren (-20°Celsius) • Durchführung eines validierten Assays zur Bestimmung der Iohexol-Konzentrationen in externen Laboratorien (Covance Bioanalytical Services, LLC, Indianapolis) Folgende statistische Methoden wurden verwendet: • Vergleiche der Raten der Änderung der Nierenfunktion pro Jahr (eGFR $_{CKD-EPI}$ bzw. mGFR $_{Iohexol}$) o Der Prozentsatz der Breite des 95 %-KI von Migalastat, welcher oberhalb der unteren Grenze des 95 %-KI von ERT liegt, wurde berechnet. War dieser Prozentsatz > 50 %, wurde Vergleichbarkeit angenommen. o Wenn die LS MW der Veränderung der eGFR $_{CKD-EPI}$ bzw. mGFR $_{Iohexol}$ pro Jahr von Migalastat um nicht mehr als 2,2 ml/min/1,73m^2/Jahr unter der der ERT liegt, wird Vergleichbarkeit angenommen. ANCOVA mit den Covariablen Geschlecht, Alter und Baselinewert inklusive Mittelwerte der least squares (LS) und 95 %-KI. Zusätzlich wird Hedges' g berechnet. o Änderung der Nierenfunktion von Baseline bis Monat 18 o Änderung der Nierenfunktion pro Jahr Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Änderung der Nierenfunktion pro Jahr in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie AT1001-012 als niedrig eingestuft, obwohl keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen wurden. Es wurden zu jeder Studienphase alle Patienten mit *amenable* Mutationen ausgewertet, für die eine Messung vorlag, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewertet wird. Da die Messung der Nierenfunktion ein Laborparameter ist, scheint eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich, zudem erfolgte die Analyse in einem Zentrallabor.

Stellen Sie die Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion mGFR $_{Iohexol}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Migalastat	**ERT**	
N	**34**	**18**	**-**
mGFR $_{Iohexol}$			
Baseline			
n/N (%)	34/34 (100)	18/18 (100)	-
MW (SD)	82,28 (16,878)	81,43 (23,912)	
Änderung zu Monat 18			
n/N (%)	34/34 (100)	16/18 (89)	Hedges' g -0,36 [-0,963; 0,234] 0,2327
MW (SD)	-6,64 (14,057)	-1,32 (14,956)	
LS MW (SE)	-6,49 (2,471)	-3,16 (3,674)	LS MD -3,33 [-12,246; 5,578] 0,4549
95 %-KI	-11,473; -1,514	-10,564; 4,244	
Änderung pro Jahr von Baseline zu Monat 18			
n/N (%)	34/34 (100)	18/18 (100)	Hedges' g -0,25 [-0,820; 0,327] 0,3996
MW (SD)	-4,47 (9,419)	-2,13 (9,192)	
LS MW (SE)	-4,35 (1,638)	-3,24 (2,271)	LS MD -1,12 [-6,740; 4,508] 0,6915
95 %-KI	-7,651; -1,056	-7,809; 1,334	
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

Tabelle 4-21 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung der Nierenfunktion von Baseline bis Monat 18 gemessen anhand der mGFR $_{Iohexol}$ von Migalastat (LS MW; -6,49 ml/min/1,73 m^2) im Vergleich zu ERT (LS MW; -3,16 ml/min/1,73 m^2) in der mITT-Population. Die Auswertung der Veränderungen pro Jahr von Baseline zu Monat 18 liegt für Migalastat-

Patienten bei -4,35 ml/min/1,73m^2 (LS MW) (95 %-KI [-7,651; -1,056]) und für ERT-Patienten bei -3,24 ml/min/1,73m^2 (LS MW) (95 %-KI [-7,809, 1,334]).

Die für die Nierenfunktion *a priori* definierten Kriterien für Vergleichbarkeit wurden erfüllt: Die Differenz ist mit -1,12 ml/min/1,73m^2 kleiner als 2,2 ml/min/1,73m^2 und der Prozentsatz der Breite des 95 %-KI von Migalastat liegt zu > 50 % über der unteren Grenze des 95 %-KI von ERT. Damit kann angenommen werden, dass die beiden Therapien vergleichbar sind.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion eGFR $_{CKD\text{-}EPI}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Migalastat	**ERT**	
N	**34**	**18**	**-**
eGFR $_{CKD\text{-}EPI}$			
Baseline			
n/N (%)	34/34 (100)	18/18 (100)	-
MW (SD)	88,70 (20,217)	94,71 (20,198)	
Änderung zu Monat 18			
n/N (%)	34/34 (100)	17/18 (94)	Hedges' g 0,25 [-0,336; 0,832] 0,4055
MW (SD)	-3,41 (5,517)	-5,44 (11,677)	
LS MW (SE)	-3,17 (1,329)	-4,30 (1,896)	LS MD 1,13 [-3,506; 5,765] 0,6259
95 %-KI	-5,842; -0,489	-8,114; -0,477	
Änderung pro Jahr von Baseline zu Monat 18			
n/N (%)	34/34 (100)	18/18 (100)	Hedges' g 0,15 [-0,419; 0,725] 0,5995
MW (SD)	-0,63 (4,300)	-1,49 (7,426)	
LS MW (SE)	-0,40 (0,932)	-1,03 (1,294)	LS MD 0,63 [-2,566; 3,834] 0,6919
95 %-KI	-2,272; 1,478	-3,636; 1,575	
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

Basierend auf einer ANCOVA-Analyse war die Veränderung von Baseline bis zu Monat 18 bzgl. der eGFR $_{CKD-EPI}$ vergleichbar zwischen der Migalastat- (LS MW; -3,17 ml/min/1,73m²) und der ERT-Gruppe (LS MW; -4,30 ml/min/1,73m²) in der mITT-Population. Die Veränderung pro Jahr von Baseline zu Monat 18 zeigt eine leicht geringere Abnahme der GFR (LS MW; -0,40 bzw. LS MW; -1,03 ml/min/1,73m² für Migalastat bzw. ERT) und es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die für die Nierenfunktion *a priori* definierten Kriterien für Vergleichbarkeit wurden erfüllt: Die Differenz ist mit einem Wert von 0,63 ml/min/1,73m² kleiner als 2,2 ml/min/1,73m². Der Prozentsatz der Breite des 95 %-KI von Migalastat liegt zu > 50 % über der unteren Grenze des 95 %-KI von ERT, wodurch beide Therapien als vergleichbar angenommen werden können.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion eGFR $_{MDRD}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Migalastat	**ERT**	
N	**34**	**18**	**-**
eGFR $_{MDRD}$			
Baseline			
n/N (%)	34/34 (100)	18/18 (100)	-
MW (SD)	83,32 (21,261)	85,06 (18,472)	
Änderung zu Monat 18			
n/N (%)	34/34 (100)	17/18 (94)	Hedges' g 0,10 [-0,485; 0,681] 0,7417
MW (SD)	-5,06 (6,291)	-5,94 (12,617)	
LS MW (SE)	-4,75 (1,318)	-4,57 (1,881)	LS MD -0,18 [-4,783; 4,427] 0,9383
95 %-KI	-7,405; -2,097	-8,362; -0,784	
Änderung pro Jahr von Baseline zu Monat 18			
n/N (%)	34/34 (100)	18/18 (100)	Hedges' g 0,03 [-0,536; 0,606] 0,9047
MW (SD)	-1,78 (5,090)	-1,99 (7,223)	
LS MW (SE)	-1,51 (0,951)	-1,53 (1,323)	LS MD 0,02
95 %-KI	-3,428; 0,401	-4,195; 1,131	

AT1001-012	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Migalastat	ERT	
N	**34**	**18**	**-**
			[-3,260; 3,297] 0,9909
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

Tabelle 4-23 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung der Nierenfunktion von Baseline bis Monat 18 gemessen anhand der eGFR $_{MDRD}$ von Migalastat (LS MW; -4,75 ml/min/1,73 m^2) im Vergleich zu ERT (LS MW; -4,57 ml/min/1,73 m^2). Die Auswertung der Veränderungen pro Jahr von Baseline zu Monat 18 liegt für Migalastat-Patienten bei -1,51 ml/min/1,73m^2 (LS MW) (95 %-KI [-3,428; 0,401]) und für ERT-Patienten bei -1,53 ml/min/1,73m^2 (LS MW) (95 %-KI [-4,195; 1,131]). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.3 Klinischer Kompositendpunkt – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Klinischer Kompositendpunkt

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Der klinische Kompositendpunkt wird definiert als das Auftreten von mindestens einem der folgenden Ereignisse von Baseline bis Monat 18 (gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden Ereignissen): <u>Renaler Kompositendpunkt</u> • Abnahme der $eGFR_{CKD-EPI}$ ≥ 15 ml/min/1,73m², mit dem erniedrigtem eGFR < 90 ml/min/1,73m² relativ von Baseline • Anstieg des 24 Stunden Urinproteins ≥ 33 %, mit dem erhöhten Protein ≥ 300 mg relativ zu Baseline <u>Kardialer Kompositendpunkt:</u> • Myokardinfarkt • Instabile Angina pectoris nach dem American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) • Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Gleichstrom-Kardioversion, Herzschrittmacher oder Implantation eines Defibrillators • Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV <u>Zerebrovaskulärer Kompositendpunkt</u> • Schlaganfall • Transitorische ischämische Attacke (TIA) <u>Tod:</u> • siehe Endpunkt 4.3.1.3.1.1 Mortalität – Todesfälle Der Endpunkt wird dargestellt als zusammengefasster Kompositendpunkt (gesamt) sowie in den Subdomänen für renale, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse. Folgende statistische Methoden wurden verwendet: • Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein Ereignis des klinischen Kompositendpunktes innerhalb der 18 Monate auftrat für beide Behandlungsarme sowie das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive der zugehörigen 95 %-KI und p-Werte für die Gesamtrate. Es wird die Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) Statistik verwendet, adjustiert nach den Strata der Randomisierung. • Die Anzahl der Ereignisse für jeden Kompositendpunkt: Patienten, die mehr als ein Ereignis aufwiesen, wurden nur einmalig gezählt. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinischer Kompositendpunkt in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3.1.3.1 Klinischer Kompositendpunkt gesamt – RCT

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Klinischer Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	Behandlungsarm		Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Migalastat	ERT			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Klinischer Kompositendpunkt					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,76 [0,390; 1,480] 0,4192	0,61 [0,177; 2,133] 0,4428	-0,11 [-0,376; 0,165] 0,4439
Ja (%) Nein (%)	10 (29) 24 (71)	8 (44) 10 (56)			

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Schätzer der früheren binären Analysen beruhten auf der Fisher Teststatistik. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung ist die CMH Statistik als geeigneter anzusehen.

Tabelle 4-26 zeigt die Ergebnisse für den klinischen Kompositendpunkt von Migalastat im Vergleich zu ERT. Der Prozentsatz der Patienten, die während der 18-monatigen

Behandlungszeit ein renales, kardiales oder zerebrovaskuläres Ereignis erlitten oder verstarben, betrug in der Migalastat-Gruppe 29 % und in der ERT-Gruppe 44 % in der mITT-Population. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,76; 95 %-KI [0,390; 1,480], p = 0,4192).

4.3.1.3.1.3.2 Renaler Kompositendpunkt – RCT

Tabelle 4-27: Ergebnisse für renaler Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	Behandlungsarm		Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Migalastat	ERT			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Renaler Kompositendpunkt					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,84 [0,387; 1,833] 0,6649	0,73 [0,173; 3,090] 0,6692	-0,05 [-0,283; 0,183] 0,6730
Ja (%) Nein (%)	8 (24) 26 (76)	6 (33) 12 (67)			

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Schätzer der früheren binären Analysen beruhten auf der Fisher Teststatistik. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung ist die CMH Statistik als geeigneter anzusehen.

In der Migalastat-Gruppe hatten 24 % (8/34) der Patienten ein renales Ereignis innerhalb der 18 Monate der Studienphase. In der ERT-Gruppe waren 33 % (6/18) der Patienten betroffen. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,84; 95 %-KI [0,387; 1,833], p = 0,6649).

4.3.1.3.1.3.3 Kardialer Kompositendpunkt – RCT

Tabelle 4-28: Ergebnisse für kardialer Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	Behandlungsarm		Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Migalastat	ERT			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Kardialer Kompositendpunkt					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,39 [0,079; 1,957] 0,2537	0,36 [0,058; 2,203] 0,2667	-0,10 [-0,298; 0,092] 0,2996
Ja (%) Nein (%)	2 (6) 32 (94)	3 (17) 15 (83)			

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Schätzer der früheren binären Analysen beruhten auf der Fisher Teststatistik. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung ist die CMH Statistik als geeigneter anzusehen.

Tabelle 4-28 zeigt die Ergebnisse für den kardialen Kompositendpunkt von Migalastat im Vergleich zu ERT. In der Migalastat-Gruppe hatten 6 % (2/34) der Patienten ein kardiales Ereignis innerhalb der 18 Monate der Studienphase. In der ERT-Gruppe waren 17 % (3/18) der Patienten betroffen. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,39; 95 %-KI [0,079; 1,957], p = 0,2537).

4.3.1.3.1.3.4 Zerebrovaskulärer Kompositendpunkt – RCT

Tabelle 4-29: Ergebnisse für zerebrovaskulärer Kompositendpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	Behandlungsarm		Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Migalastat	ERT			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Zerebrovaskulärer Kompositendpunkt					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,38 [0,070; 2,057] 0,2610	0,34 [0,052; 2,221] 0,2595	-0,06 [-0,165; 0,050] 0,2960
Ja (%) Nein (%)	0 (0) 34 (100)	1 (6) 17 (94)			

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Schätzer der früheren binären Analysen beruhten auf der Fisher Teststatistik. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung ist die CMH Statistik als geeigneter anzusehen.

In der Migalastat-Gruppe hatte kein Patient ein zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der 18 Monate der Studienphase. In der ERT-Gruppe war 1 Patient (6 %) davon betroffen. Es ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar (RR: 0,38; 95 %-KI [0,070; 2,057], p = 0,2610).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.4 ECHO-Untersuchungen (LVMi) – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von ECHO-Untersuchungen (LVMi)

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	ECHO-Untersuchungen (LVMi) werden als die Veränderung des linksventrikulären Masseindex (LVMi) von Baseline, die via Echokardiogramm gemessen werden, definiert. Im natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry steigt der LVMi zunehmend an, wenn Patienten unbehandelt bleiben [14; 29]. Die ECHO-Untersuchungen wurden zu Baseline, nach 6, 12 und 18 Monaten durchgeführt. Zur genauen Vorgehensweise bei ECHO-Untersuchungen während der Studien wurde in allen Prüfzentren eine Anleitung zur Verfügung gestellt, dass u.a. die folgenden Durchführungsanforderungen stellt: Die echokardiographischen Untersuchungen werden möglichst immer von einem Sonographen und stets mit denselben Gerätschaften nach den Vorgaben der *American Society of Echocardiography* und studienspezifischen Leitlinien des ECHO-Labors durchgeführt. Die folgenden Ansichten wurden aufgenommen: • parasternale lange Achse (PLAX) • parasternale kurze Achse (PSAX) • apikaler Blick • apikaler 4-Kammer-Blick mit gepulstem Wellen-Doppler des Mitraleinflusses und Doppler Tissue Imaging (Gewebe-Doppler-Bildgebung; DTI) Die Aufnahmen der Untersuchungen wurden auf einem Datenträger an ein externes Untersuchungslabor (Cardiocore Lab, LLC, Rockville) versendet, das die Auswertungen sowohl zentral als auch verblindet vorgenommen hat [26]. Die Patienten wurden nach den folgenden Schweregraden eingeteilt, um die Veränderungen des LVMi (g/m^2) von Baseline im Studienverlauf auszuwerten: • normal: 43–95 (Frauen), 49–115 (Männer) • leicht verändert: 96–108 (Frauen), 116–131 (Männer) • moderat verändert: 109–121 (Frauen), 132–148 (Männer) • ernsthaft verändert: ≥ 122 (Frauen), ≥ 149 (Männer) Folgende statistische Methoden wurden verwendet: LVMi wurde für jeden Zeitpunkt deskriptiv zusammengefasst, wobei für die kontinuierlichen Variablen der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, der Minimal- und der Maximalwert angegeben wurden. Für die qualitativen Variablen wurden die Anzahl der Ereignisse und der Prozentsatz angegeben. Die Analyse der Veränderung der LVMi gegenüber der Baseline wurde anhand einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) mit den Covariablen Geschlecht, Alter und Baselinewert durchgeführt. Deskriptive Statistiken über die Veränderung von Baseline bis Monat 18 wurden für jede Behandlungsgruppe aus diesem ANCOVA-Modell erstellt, einschließlich LS-Mittelwerte und 95 %-KI. Zusätzlich wird Hedges' g berechnet. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ECHO-Untersuchungen (LVMi) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie AT1001-012 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung der Auswerter, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ECHO-Untersuchungen (LVMi) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für ECHO-Untersuchungen (LVMi) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Migalastat	**ERT**	
N	**33**	**16**	**-**
LVMi			
Baseline			
n/N (%)	33/33 (100)	16/16 (100)	-
MW (SD)	95,30 (22,753)	92,90 (25,669)	
Änderung zu Monat 6			
n/N (%)	32/33 (97)	16/16 (100)	Hedges' g -0,36 [-0,964; 0,246] 0,2446
MW (SD)	-1,27 (6,839)	1,67 (10,125)	
LS MW (SE)	-0,93 (1,336)	3,49 (1,916)	

AT1001-012	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Migalastat	ERT	
N	**33**	**16**	**-**
95 %-KI	-3,624; 1,768	-0,373; 7,359	LS MD -4,42 [-9,126; 0,285] 0,0649
Änderung zu Monat 12			
n/N (%)	29/33 (88)	14/16 (88)	Hedges' g -0,06 [-0,697; 0,579] 0,8571
MW (SD)	-3,47 (9,905)	-2,89 (9,506)	
LS MW (SE)	-2,74 (1,765)	-1,66 (2,546)	LS MD -1,08 [-7,308; 5,147] 0,7271
95 %-KI	-6,313; 0,840	-6,814; 3,502	
Änderung zu Monat 18			
n/N (%)	31/33 (94)	13/16 (81)	Hedges' g -0,35 [-0,998; 0,306] 0,2977
MW (SD)	-6,58 (12,082)	-2,01 (14,857)	
LS MW (SE)	-6,10 (2,192)	-0,22 (3,363)	LS MD -5,89 [-13,956; 2,180] 0,1478
95 %-KI	-10,543; -1,667	-7,024; 6,591	

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Konfidenzintervalle der früheren LVMi-Analyse beruhten auf den Mittelwerten. Die vorliegende Analyse orientiert sich an den Angaben des SAP, wonach alle Mittelwertsveränderungen mittels stratifizierter ANCOVA berechnet werden sollten.

Tabelle 4-32 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung des LVMi von Migalastat im Vergleich zu ERT in der mITT-Population. Der mittlere LVMi zu Baseline betrug 95,30 g/m^2 in der Migalastat-Gruppe und 92,90 g/m^2 in der ERT-Gruppe. Nach 18 Monaten war der mittlere LVMi in der Migalastat-Gruppe um -6,58 g/m^2 und in der ERT-Gruppe um -0,22 g/m^2 gesunken. Der LVMi verringerte sich statistisch signifikant von Baseline bis Monat 18 in der Migalastat-Gruppe (LS MW -6,10 g/m^2; 95 %-KI [-10,543; -1,667]) und blieb in der ERT-Gruppe nahezu unverändert (LS MW -0,22 g/m^2 [95 %-KI -7,024; 6,591]). Nach 18 Monaten Behandlung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.5 BPI-SF - RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung von BPI-SF

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Der Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) ist ein validierter Fragebogen und wird definiert als die Veränderung der von den Patienten selbst berichteten Bewertungen von Schmerzen in dem BPI-SF gegenüber Baseline. Der BPI-SF-Fragebogen wurde zu Baseline und nach 6, 12 und 18 Monaten ausgefüllt und umfasst: • vier Fragen zur Schmerzintensität (die stärksten Schmerzen, die geringsten Schmerzen und die durchschnittlichen Schmerzen jeweils innerhalb der vergangenen 24 Stunden sowie aktuell bestehende Schmerzen) • zwei Fragen zum Analgetikagebrauch • sieben Fragen zur Einschränkung des Alltags durch Schmerzen und Schmerzinterferenz Die Bewertungen der Schmerzen werden für die Fälle "stärkste Schmerzen", "geringste Schmerzen", "durchschnittliche Schmerzen" und "im Moment" gesammelt. Zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet der BPI-SF eine 11-stufige numerische Skala mit Werten von Null (0) bis Zehn (10), wobei eine Null „keine Schmerzen“ eine Zehn „stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutet. Der Fragebogen wird von den Patienten selbst ausgefüllt. Die Ergebnisse werden in einem Composite Score dargestellt, welcher durch den Mittelwert der vier Fragen zur Schmerzintensität ermittelt wird. Wenn Ergebnisse von mindestens zwei der vier Fragen fehlen, wird der Composite Score als fehlend betrachtet. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Es werden im Dossier jeweils Mittelwertveränderung sowie Responderanalysen zur Verbesserung/Verschlechterung um eine MID von 15 % (entspricht 1,5 Punkten) gezeigt für: • Composite Score • Subscores mit Schmerzbewertung „stärkste Schmerzen“, „geringste Schmerzen“, „durchschnittliche Schmerzen“ und „im Moment“ (Anhang 4-G) • Composite Score für Patienten, die zu Baseline erhöhte Schmerzen (> 0) aufgewiesen (Anhang 4-G) • Subscores mit Schmerzbewertung „stärkste Schmerzen“, „geringste Schmerzen“, „durchschnittliche Schmerzen“ und „im Moment“ für Patienten, die zu Baseline erhöhte Schmerzen (> 0) aufgewiesen hatten (Anhang 4-G) Die Auswertung fand zu Monat 6, Monat 12 und Monat 18 statt. Folgende statistische Methoden wurden verwendet:

	Die Veränderung gegenüber Baseline beim BPI-SF wurde für jeden Zeitpunkt deskriptiv zusammengefasst, wobei für die kontinuierlichen Variablen der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben wurden. Für die qualitativen Variablen wurden die Anzahl der Ereignisse und der Prozentsatz angegeben. Die Analyse der Veränderung des BPI-SF gegenüber der Baseline wurde anhand einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) mit den Covariablen Geschlecht, Alter und Baselinewert durchgeführt. Es wurden keine fehlenden Daten imputiert. Deskriptive Statistiken über die Veränderung von Baseline bis Monat 18 wurden für jede Behandlungsgruppe aus diesem ANCOVA-Modell erstellt, einschließlich LS-Mittelwerte und 95 %-KI. Zusätzlich wird Hedges'g basierend auf den Mittelwerten berechnet. Es wurden *posthoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Analysen verwenden ein MMRM und die Berechnung des Hedges'g basiert im Unterschied zur Hauptanalyse nicht auf den Mittelwerten sondern auf den LS-Mittelwerten. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. Für die Responderanalysen wurde ausgegeben: die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein Ereignis innerhalb der 18 Monate eintrat für beide Behandlungsarme sowie das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive der zugehörigen 95 %-KI und p-Werte für die Gesamtrate. Es wird die Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) Statistik verwendet, adjustiert nach den Strata der Randomisierung. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher für Studie AT1001-012 als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Migalastat	**ERT**	
N	**34**	**17**	**-**
BPI-SF Composite Score			
Baseline			
n/N (%)	34/34 (100)	17/17 (100)	-
MW (SD)	1,29 (1,791)	2,12 (2,293)	
Änderung zu Monat 6			
n/N (%)	33/34 (97)	17/17 (100)	Hedges' g -0,00 [-0,587; 0,583] 0,9937
MW (SD)	-0,14 (1,670)	-0,13 (1,668)	
LS MW (SE)	-0,27 (0,280)	0,07 (0,392)	LS MD -0,34 [-1,314; 0,639] 0,4896
95 %-KI	-0,836; 0,294	-0,722; 0,856	
Änderung zu Monat 12			
n/N (%)	32/34 (94)	16/17 (94)	Hedges' g 0,17 [-0,436; 0,767] 0,5892
MW (SD)	0,25 (1,596)	-0,05 (2,066)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,272)	0,26 (0,386)	LS MD -0,27 [-1,233; 0,692] 0,5736
95 %-KI	-0,555; 0,544	-0,513; 1,043	
Änderung zu Monat 18			
n/N (%)	34/34 (100)	17/17 (100)	Hedges' g 0,18 [-0,405; 0,762] 0,5487
MW (SD)	0,15 (2,065)	-0,19 (1,527)	
LS MW (SE)	0,01 (0,299)	0,07 (0,421)	

AT1001-012	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Migalastat	ERT	
N	**34**	**17**	**-**
95 %-KI	-0,591; 0,613	-0,775; 0,921	LS MD -0,06 [-1,105; 0,981] 0,9054
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Konfidenzintervalle der früheren Analyse beruhten auf nicht adjustierten ANCOVA Modellen. Die vorliegende Analyse orientiert sich an den Angaben des SAP, wonach alle Mittelwertsveränderungen mittels stratifizierter ANCOVA berechnet werden sollten.			

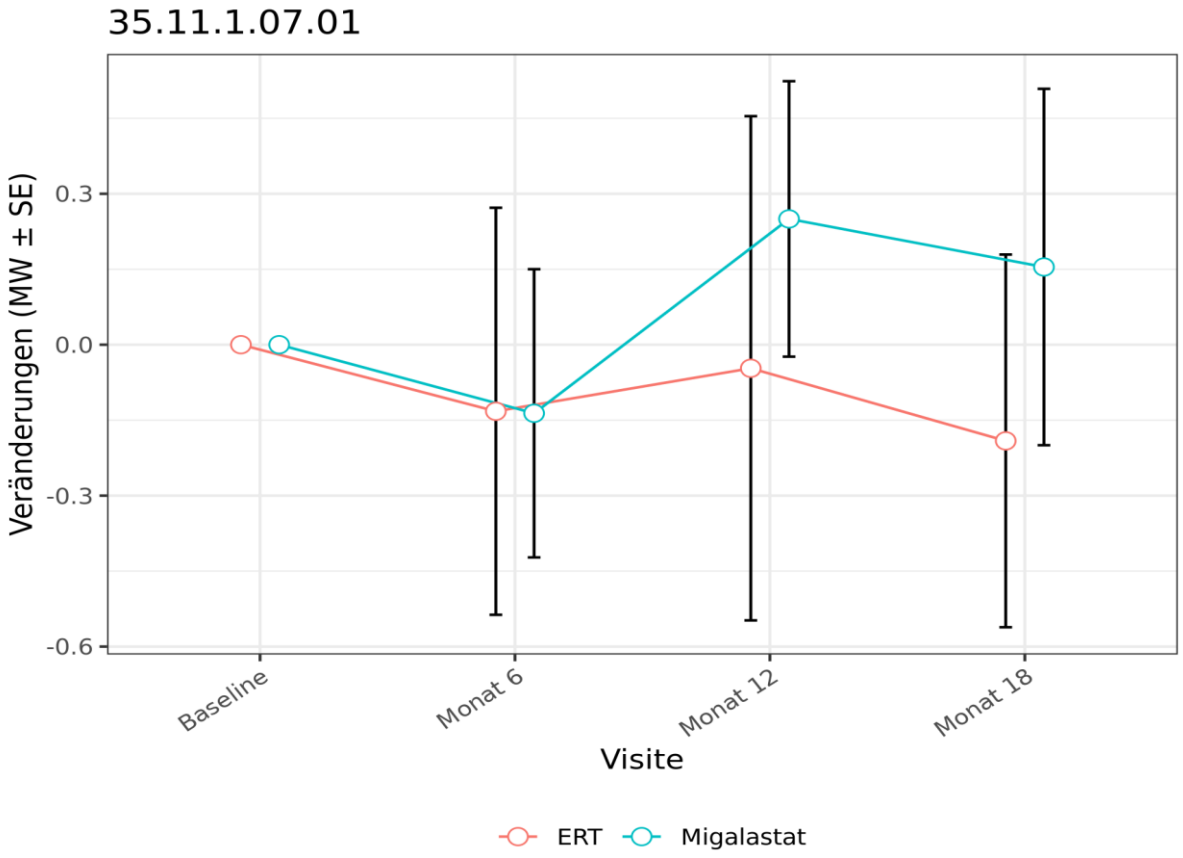

Abbildung 4-3:Veränderungen der Mittelwerte des BPI-SF Composite Score im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-35 zeigt die Ergebnisse für die Veränderung des BPI-SF Composite Score von Migalastat im Vergleich zu ERT zu verschiedenen Zeitpunkten in der mITT-Population. Die Ergebnisse des BPI-SF blieben während des gesamten 18-monatigen Behandlungszeitraums in beiden Behandlungsgruppen weitestgehend konstant. Zu keinem Zeitpunkt wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score - Verbesserung um MID von 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
BPI-SF Composite Score: Verbesserung um MID von 15 %					
n (%)	34 (100)	18 (100)	1,51 [0,440; 5,162] 0,5139	1,69 [0,368; 7,766] 0,5002	0,08 [-0,139; 0,300] 0,4735
Ja (%) Nein (%)	8 (24) 26 (76)	3 (17) 15 (83)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-36 zeigt die Responderanalyse zur Verbesserung um eine MID von 15 %. 24 % (8/34) der Patienten in der Migalastat-Gruppe und 17 % (3/18) der Patienten in der ERT-Gruppe hatten eine Verbesserung um die MID von 15 % innerhalb der 18 Monate der Studienphase. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,51; 95 %-KI [0,440; 5,162], p = 0,5139).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score - Verschlechterung um MID von 15 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
BPI-SF Composite Score: Verschlechterung um MID von 15 %					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,90 [0,349; 2,329] 0,8315	0,87 [0,238; 3,178] 0,8321	-0,03 [-0,283; 0,228] 0,8334
Ja (%) Nein (%)	9 (26) 25 (74)	5 (28) 13 (72)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-37 zeigt die Responderanalyse zur Verschlechterung um eine MID von 15 %. In der Migalastat-Gruppe zeigten 26 % (9/34) der Patienten und in der ERT-Gruppe 28 % (5/18) der Patienten eine Verschlechterung um die MID von 15 % innerhalb der 18 Monate der Studienphase. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,90; 95 %-KI [0,349; 2,329], p = 0,8315).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.6 SF-36v2 - RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung von SF-36v2

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Der Short Form Health Survey with 36 questions, version 2 (Short Form-36 Version 2, SF-36v2) ist ein generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität, dessen Veränderung gegenüber der Baseline ermittelt wird. Der validierte Fragebogen wurde von den Patienten zu Baseline und nach 6, 12 und 18 Monaten ausgefüllt. Der Fragebogen umfasst folgende acht Subskalen: • körperliche Funktionsfähigkeit • körperliche Rollenfunktion • körperliche Schmerzen • allgemeine Gesundheitswahrnehmung • Vitalität • soziale Funktionsfähigkeit • emotionale Rollenfunktion • psychisches Wohlbefinden Aus diesen werden zwei Summenskalen gebildet: • körperliche Summenskala (Physical Component Summary, PCS) o körperliche Funktionsfähigkeit o körperliche Rollenfunktion o körperliche Schmerzen o allgemeine Gesundheitswahrnehmung • mentale Summenskala (Mental Component Summary, MCS) o Vitalität o soziale Funktionsfähigkeit o emotionale Rollenfunktion o psychisches Wohlbefinden. Die Bewertung erfolgt anhand einer Skala mit Werten von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Die Bewertung des SF-36v2 wird durchgeführt von Quality Metrics. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Veränderung der Summenskalen gegenüber Baseline zu Monat 6, 12 und 18 • Verbesserung bzw. Verschlechterung der PCS um ≥9,4 bzw. ≤ 9,4 Punkte (MID von 15 %) • Verbesserung bzw. Verschlechterung der MCS um ≥9,6 bzw. ≤ 9,6 Punkte (MID von 15 %) Folgende statistische Methoden wurden verwendet: SF-36v2 wurde für jeden Zeitpunkt deskriptiv zusammengefasst, wobei für die kontinuierlichen Variablen der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben wurden. Für die qualitativen Variablen wurden die Anzahl der Ereignisse und der Prozentsatz angegeben. Die Analyse der Veränderung der SF-36v2 gegenüber der Baseline wurde anhand einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) mit den Covariablen Geschlecht, Alter und Baselinewert durchgeführt. Es wurden keine fehlenden Daten imputiert. Deskriptive Statistiken über die Veränderung von Baseline bis Monat 18 wurden für jede Behandlungsgruppe aus diesem ANCOVA-Modell erstellt, einschließlich LS-Mittelwerte und 95 %-KI. Zusätzlich wird Hedges'g basierend auf den Mittelwerten berechnet. Es wurden *posthoc* Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Analysen verwenden ein MMRM

	und die Berechnung des Hedges'g basiert im Unterschied zur Hauptanalyse nicht auf den Mittelwerten sondern auf den LS-Mittelwerten. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. Für die Responderanalysen wurde ausgegeben: die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein Ereignis innerhalb der 18 Monate eintrat für beide Behandlungsarme sowie das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive der zugehörigen 95 %-KI und p-Werte für die Gesamtrate. Es wird die Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) Statistik verwendet, adjustiert nach den Strata der Randomisierung. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher für Studie AT1001-012 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für SF-36v2 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Migalastat	**ERT**	
N	**34**	**16**	**-**
SF-36v2 PCS			
Baseline			
n/N (%)	34/34 (100)	16/16 (100)	-
MW (SD)	47,81 (10,805)	40,45 (10,646)	
Änderung zu Monat 6			
n/N (%)	33/34 (97)	16/16 (100)	Hedges' g 0,25 [-0,350; 0,849] 0,4149
MW (SD)	1,42 (5,664)	0,06 (4,644)	
LS MW (SE)	2,11 (0,867)	-1,47 (1,240)	LS MD 3,58 [0,425; 6,738] **0,0271**
95 %-KI	0,357; 3,856	-3,975; 1,026	
Änderung zu Monat 12			
n/N (%)	28/34 (82)	14/16 (88)	Hedges' g 0,07 [-0,572; 0,711] 0,8320
MW (SD)	1,14 (6,076)	0,73 (4,825)	
LS MW (SE)	2,00 (1,015)	-1,05 (1,445)	LS MD 3,04 [-0,704; 6,792] 0,1083
95 %-KI	-0,062; 4,054	-3,979; 1,882	
Änderung zu Monat 18			
n/N (%)	31/34 (91)	16/16 (100)	Hedges' g 0,42 [-0,189; 1,030] 0,1765
MW (SD)	0,96 (5,349)	-1,92 (8,918)	
LS MW (SE)	1,67 (1,208)	-3,35 (1,674)	LS MD 5,02 [0,749; 9,297] **0,0224**
95 %-KI	-0,765; 4,113	-6,730; 0,032	

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Konfidenzintervalle der früheren Analyse beruhten auf nicht adjustierten ANCOVA Modellen. Die

AT1001-012	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Migalastat	ERT	
N	34	16	-
vorliegende Analyse orientiert sich an den Angaben des SAP, wonach alle Mittelwertsveränderungen mittels stratifizierter ANCOVA berechnet werden sollten.			

Tabelle 4-40 zeigt die Ergebnisse für SF-36v2 PCS von Migalastat im Vergleich zu ERT bis Monat 18 in der mITT-Population. Zu Monat 6 lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Migalastat vor (LS MD: 3,58; 95 %-KI [0,425; 6,738]; p = 0,0271). In Monat 12 war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Nach 18 Monaten unter Migalastat konnte eine Verbesserung der PCS um 0,96 Punkte und unter ERT eine Verschlechterung von -1,92 Punkten im Mittel beobachtet werden. Die Differenz der LS MW betrug 5,02 und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Migalastat gegenüber ERT (95 %-KI [0,749; 9,297] p = 0,0224). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges'g als nicht klinisch relevant (95 %-KI [-0,189; 1,030]). Der Vorteil von Migalastat gegenüber ERT nach 18 Monaten Behandlungszeit konnte in der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (LS MD: 4,61; 95 %-KI [1,081; 8,146]; p = 0,0111) (s. Anhang 4-G).

Über den Studienverlauf ist ersichtlich, dass die Lebensqualität gemessen mittels PCS unter Migalastat nach 6 Monaten verbessert ist und bis Monat 18 weitestgehend konstant erhalten bleibt. Die Lebensqualität der Patienten unter ERT hingegen ist bis Monat 18 im Vergleich zu Baseline deutlich gesunken (Abbildung 4-4).

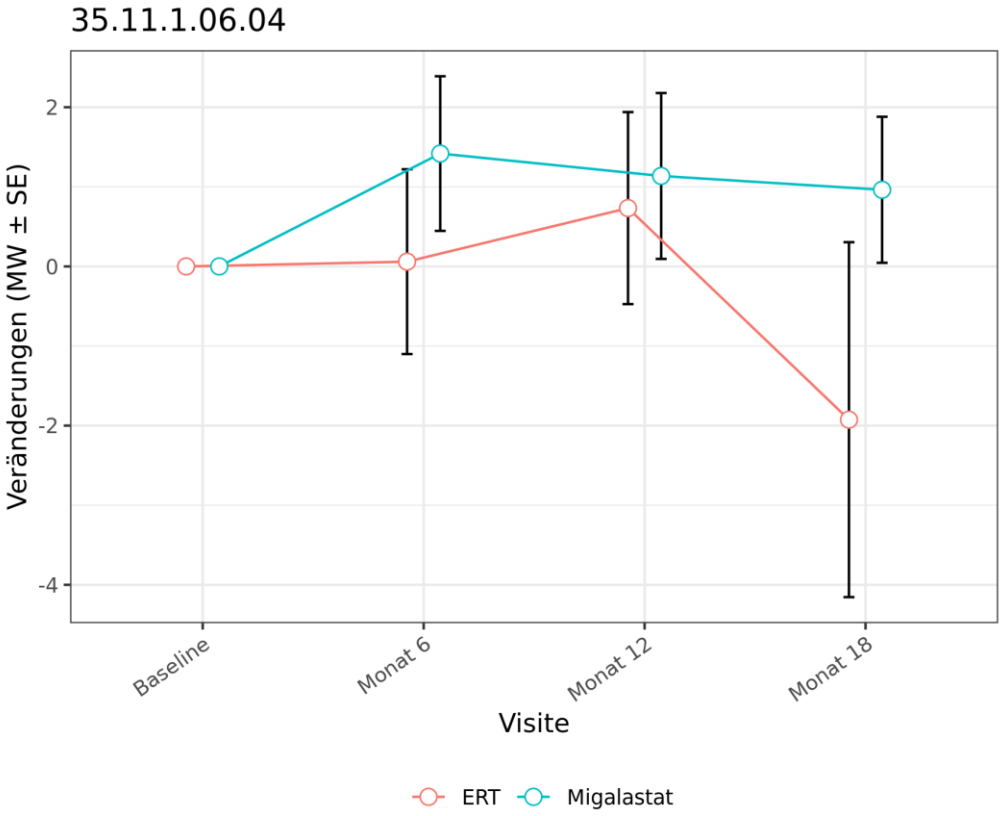

Abbildung 4-4: Veränderungen der Mittelwerte der SF-36v2 PCS im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Verbesserung um MID von 15 % der SF-36v2 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
SF-36v2 PCS: Verbesserung um MID von 15 %					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,95 [0,189; 4,784] 0,9514	0,94 [0,129; 6,843] 0,9514	-0,01 [-0,172; 0,162] 0,9517
Ja (%) Nein (%)	3 (9) 31 (91)	2 (11) 16 (89)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-41 zeigt die Responderanalyse zur Verbesserung um eine MID von 15 % der SF-36v2 PCS. In der Migalastat-Gruppe zeigten 9 % (3/34) der Patienten und in der ERT-Gruppe 11 % (2/18) der Patienten eine Verbesserung um die MID von 15 % innerhalb der 18 Monate

der Studienphase. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (RR: 0,95; 95 %-KI [0,189; 4,784], p = 0,9514).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Verschlechterung um MID von 15 % der SF-36v2 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
SF-36v2 PCS: Verschlechterung um MID von 15 %					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,57 [0,092; 3,473] 0,5379	0,57 [0,083; 3,838] 0,5593	-0,05 [-0,230; 0,128] 0,5761
Ja (%) Nein (%)	2 (6) 32 (94)	2 (11) 16 (89)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-42 zeigt eine Responderanalyse zur Verschlechterung um eine MID von 15 % der SF-36v2 PCS. In der Migalastat-Gruppe zeigten 6 % (2/34) der Patienten und in der ERT-Gruppe 11 % (2/18) der Patienten eine Verschlechterung um eine MID von 15 % innerhalb der 18 Monate der Studienphase. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,57; 95 %-KI [0,092; 3,473], p = 0,5379).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für SF-36v2 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**
	Migalastat	**ERT**	
N	**34**	**16**	**-**
SF-36v2 MCS			
Baseline			
n/N (%)	34/34 (100)	16/16 (100)	-
MW (SD)	49,26 (10,583)	50,60 (10,296)	
Änderung zu Monat 6			
n/N (%)	33/34 (97)	16/16 (100)	Hedges' g 0,26 [-0,336; 0,864] 0,3882
MW (SD)	-0,46 (10,076)	-2,93 (7,031)	
LS MW (SE)	-0,47 (1,667)	-2,27 (2,420)	

AT1001-012	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Migalastat	ERT	
N	**34**	**16**	**-**
95 %-KI	-3,828; 2,895	-7,149; 2,612	LS MD 1,80 [-4,104; 7,708] 0,5416
Änderung zu Monat 12			
n/N (%)	28/34 (82)	14/16 (88)	Hedges' g -0,06 [-0,697; 0,586] 0,8649
MW (SD)	-1,72 (8,949)	-1,23 (7,481)	
LS MW (SE)	-1,54 (1,669)	-1,09 (2,379)	LS MD -0,45 [-6,359; 5,451] 0,8769
95 %-KI	-4,928; 1,842	-5,913; 3,735	
Änderung zu Monat 18			
n/N (%)	31/34 (91)	16/16 (100)	Hedges' g 0,06 [-0,548; 0,659] 0,8576
MW (SD)	0,08 (9,171)	-0,41 (7,269)	
LS MW (SE)	-0,04 (1,564)	-0,01 (2,206)	LS MD -0,02 [-5,477; 5,430] 0,9931
95 %-KI	-3,195; 3,122	-4,468; 4,442	

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Hinweis: Die statistischen Methoden wurden im Vergleich zum Dossier für Migalastat aus 2016 geändert. Die Konfidenzintervalle der früheren Analyse beruhten auf nicht adjustierten ANCOVA Modellen. Die vorliegende Analyse orientiert sich an den Angaben des SAP, wonach alle Mittelwertsveränderungen mittels stratifizierter ANCOVA berechnet werden sollten.

Tabelle 4-43 zeigt die Ergebnisse für SF-36v2 MCS von Migalastat im Vergleich zu ERT bis Monat 18 in der mITT-Population. Nach 18 Monaten unter Migalastat konnte eine Verbesserung der MCS um 0,08 Punkte und für ERT eine Verschlechterung von -0,41 Punkte beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen lag zu keinem Zeitpunkt vor (siehe auch Abbildung 4-5).

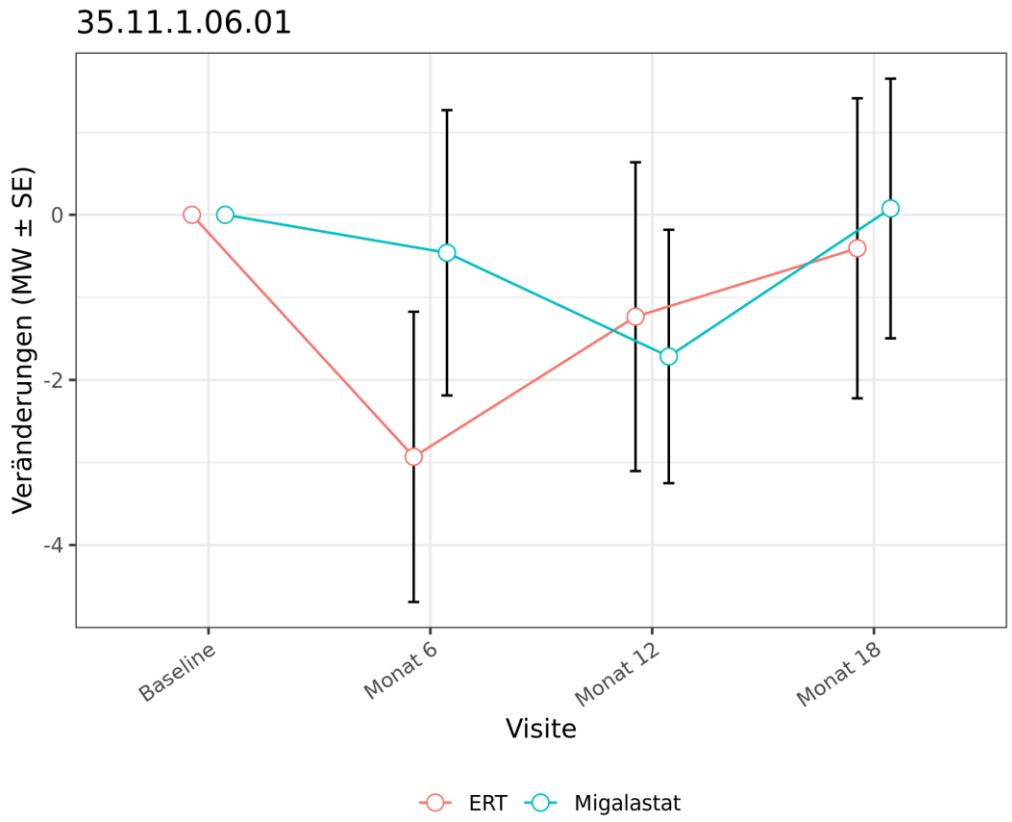

Abbildung 4-5: Veränderungen der Mittelwerte der SF-36v2 MCS im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung um MID von 15 % der SF-36v2 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
SF-36v2 MCS: Verbesserung um MID von 15 %					
n (%)	34 (100)	18 (100)	1,11 [0,203; 6,080] 0,9041	1,12 [0,181; 6,934] 0,9021	0,01 [-0,170; 0,194] 0,9006
Ja (%) Nein (%)	4 (12) 30 (88)	2 (11) 16 (89)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-44 zeigt eine Responderanalyse zur Verbesserung um eine MID von 15 % der SF-36v2 MCS. In der Migalastat-Gruppe zeigten 12 % (4/34) der Patienten und in der ERT-Gruppe 11 % (2/18) der Patienten eine Verbesserung um eine MID von 15 % innerhalb der

18 Monate der Studienphase. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,11; 95 %-KI [0,203; 6,080], p = 0,9041).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Verschlechterung um MID von 15 % der SF-36v2 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
SF-36v2 MCS: Verschlechterung um MID von 15 %					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,75 [0,265; 2,126] 0,5895	0,68 [0,158; 2,931] 0,6056	-0,06 [-0,287; 0,169] 0,6147
Ja (%) Nein (%)	6 (18) 28 (82)	4 (22) 14 (78)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-45 zeigt eine Responderanalyse zur Verschlechterung um eine MID von 15 % der SF-36v2 MCS. In der Migalastat-Gruppe zeigten 18 % (6/34) der Patienten und in der ERT-Gruppe 22 % (4/18) der Patienten eine Verschlechterung um eine MID von 15 % innerhalb der 18 Monate der Studienphase. Dieses Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Behandlungsgruppen (RR: 0,75; 95 %-KI [0,265; 2,126], p = 0,5895).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse - RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in dieser Studie als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) ab Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch im Case Report Form (CRF) erfasst. Ein UE wurde definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der das Studienmedikament erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation aufweisen musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Ereignis (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs. Die Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen. Für jedes UE hat der Prüfarzt eine Bewertung der Schwere und des möglichen Zusammenhangs mit dem Studienmedikament vorgenommen. UE wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 kodiert und anhand der System Organ Class (SOC) und des Preferred Terms (PT) zusammengefasst. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere) ≥ 10 % (Anhang 4-G) Fehlende Werte für UE wurden nach folgenden Regeln imputiert: • Der Starttag war der 1. des Monats oder der Tag der ersten Dosis, je nachdem, welcher Zeitpunkt später war. • Der Startmonat war der 1. Monat des Jahres oder der Monat der ersten Dosis. • Im Falle eines fehlenden Enddatums wurde der Tag auf den letzten Tag des Monats der Beendigung der Studie festgelegt. Das Enddatum konnte in Fällen von noch andauernden UE zum Ende der Studie noch fehlen. Wenn die Intensität oder der Zusammenhang zur Studienmedikation des UE nicht klassifiziert war, wurde das als fehlend in den Tabellen angegeben. Folgende statistische Methoden wurden verwendet: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit Ereignis werden nach SOC und nach PT innerhalb der SOC für jeden Behandlungsarm dargestellt. Zusätzlich wird zwischen den Behandlungsgruppen mittels CMH Statistik, adjustiert nach den Strata der Randomisierung, das Risikoverhältnis (RR), Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive der zugehörigen 95 %-KI und p-Werte berechnet. Um die Anzahl der Patienten zu zählen, bei denen die einzelnen TEAE auftraten, wurden Patienten, bei denen ein und dasselbe TEAE mehrfach auftrat, nur einmal für den entsprechenden PT gezählt. Wenn ein Patient mehrere TEAEs innerhalb derselben SOC erlebte, wurde der Patient nur einmal für diese SOC gezählt. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Safety-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Dabei spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie AT1001-012 mit „hoch“ bewertet.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,98 [0,825; 1,171] 0,8476	0,84 [0,141; 5,010] 0,8492	-0,06 [-0,144; 0,020] 0,1396
Ja (%) Nein (%)	32 (94) 2 (6)	18 (100) 0 (0)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-48 zeigt die Ergebnisse für die Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE in den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Patienten, bei denen während der Studie mindestens ein UE aufgetreten ist, war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, mit 94 % (32/34) in der Migalastat-Gruppe und 100 % (18/18) in der ERT-Gruppe.

Die Analyse der Ergebnisse basierend auf der Anzahl der Patienten nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in dieser Studie als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) ab Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch im Case Report Form (CRF) erfasst. Ein UE wurde definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der das Studienmedikament erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation aufweisen musste. Die Studienteilnehmer wurden angehalten, jedes UE, das während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen. Für jedes UE hat der Prüfarzt bei jedem Klinikbesuch eine Bewertung der Schwere und des möglichen Zusammenhangs mit dem Studienmedikament vorgenommen. UE wurden anhand des MedDRA Version 21.0 kodiert und nach SOC und PT zusammengefasst. Die folgenden Kategorien wurden verwendet, um die Schwere jedes UE zu bestimmen: • Mild: Bewusstsein über das Symptom oder Ereignis, aber das UE wurde leicht toleriert und hatte keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten. • Moderat: Das Ereignis war so unangenehm, dass es einen Einfluss auf normale Aktivitäten hatte und eine Intervention rechtfertigen würde, jedoch war der Patient immer noch in der Lage, seinen Alltag zu praktizieren. • Schwer: Der Betroffene war so eingeschränkt, dass er nicht mehr in der Lage war, normale Aktivitäten auszuführen oder der klinische Status hat sich signifikant verschlechtert und bedurfte medizinischer Versorgung. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad • Anzahl der Patienten mit mildem UE nach SOC und PT ≥ 10 % (Anhang 4-G)

• Anzahl der Patienten mit moderatem UE nach SOC und PT ≥ 10 % (Anhang 4-G) • Anzahl der Patienten mit schwerem UE nach SOC und PT ≥ 5 % (Anhang 4-G) Folgende statistische Methoden wurden verwendet: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit Ereignis werden nach SOC und nach PT innerhalb der SOC für jeden Behandlungsarm dargestellt. Zusätzlich wird zwischen den Behandlungsgruppen mittels CMH Statistik, adjustiert nach den Strata der Randomisierung, das Risikoverhältnis (RR), Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive der zugehörigen 95 %-KI und p-Werte berechnet. Um die Anzahl der Patienten zu zählen, bei denen die einzelnen TEAE auftraten, wurden Patienten, bei denen ein und dasselbe TEAE mehrfach auftrat, nur einmal für den entsprechenden PT gezählt. Wenn ein Patient mehrere TEAEs innerhalb derselben SOC erlebte, wurde der Patient nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein TEAE innerhalb verschiedener Intensitäts- oder Beziehungskategorien und innerhalb derselben SOC/PT erlebte, wurde nur der schwerste Fall (höchste Intensität und zugehöriges TEAE) gemeldet. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Safety-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Dabei spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse und damit auch den Schweregrad der Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse und deren Schweregrad nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie AT1001-012 mit „hoch“ bewertet.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem milden UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,97 [0,807; 1,159] 0,7175	0,68 [0,079; 5,804] 0,7225	-0,03 [-0,189; 0,128] 0,7037
Ja (%) Nein (%)	31 (91) 3 (9)	17 (94) 1 (6)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Die Anzahl der Patienten, bei denen während der Studie mindestens ein mildes UE aufgetreten ist, war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, mit 91 % (31/34) in der Migalastat-Gruppe und 94 % (17/18) in der ERT-Gruppe.

Die Analyse der Ergebnisse basierend auf der Anzahl der Patienten nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem moderaten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,95 [0,638; 1,415] 0,8020	0,86 [0,260; 2,872] 0,8116	-0,03 [-0,309; 0,242] 0,8104
Ja (%) Nein (%)	21 (62) 13 (38)	12 (67) 6 (33)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Tabelle 4-52 zeigt die Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem moderaten UE in den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Patienten, bei denen während der Studie mindestens ein moderates UE aufgetreten ist, war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, mit 62 % (21/34) in der Migalastat-Gruppe und 67 % (12/18) in der ERT-Gruppe.

Die Analyse der Ergebnisse basierend auf der Anzahl der Patienten nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem schweren UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,77 [0,165; 3,642] 0,7467	0,77 [0,147; 4,097] 0,7641	-0,03 [-0,226; 0,168] 0,7723
Ja (%) Nein (%)	3 (9) 31 (91)	2 (11) 16 (89)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Die Anzahl der Patienten, bei denen während der Studie mindestens ein schweres UE aufgetreten ist, war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen, mit 9 % (3/34) in der Migalastat-Gruppe und 11 % (2/18) in der ERT-Gruppe.

Die Analyse der Ergebnisse basierend auf der Anzahl der Patienten nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Als SUE wurde jedes UE gewertet, das einer der folgenden Beschreibungen entspricht: • endet mit dem Tod des Patienten, • bedroht das Leben des Patienten, • erfordert oder verlängert einen stationären Krankenhausaufenthalt des Patienten, • führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung der Fähigkeit, üblichen Aktivitäten nachzugehen, • eine angeborene Anomalie, ein Geburtsfehler oder ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um o. g. Ereignisse zu vermeiden. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE nach SOC und PT ≥ 5 % (Anhang 4-G) Folgende statistische Methoden wurden verwendet: Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen SUE auftraten, werden nach SOC und nach PT innerhalb der SOC für jeden Behandlungsarm dargestellt. Zusätzlich wird zwischen den Behandlungsgruppen mittels CMH Statistik, adjustiert nach den Strata der Randomisierung, das Risikoverhältnis (RR), Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive der zugehörigen 95 %-KI und p-Werte berechnet. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Safety-Population
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Bei SUE handelt es sich zwar nicht um Ereignisse, die ausschließlich auf der Wahrnehmung des Patienten beruhen, sondern es liegt eine medizinische Einschätzung in jedem der gemeldeten Fälle vor. Dabei ist es unwahrscheinlich, dass die Meldehäufigkeit oder Einstufung von SUE, die sich auf Bedrohung des Lebens, einen bestätigten Krankenhausaufenthalt oder eine anhaltende Einschränkung des Patienten beziehen, von der Kenntnis über das eingenommene Medikament beeinflusst wird. Aber es spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie AT1001-012 mit „hoch“ bewertet.

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

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AT1001-012	**Behandlungsarm**		**Migalastat vs. ERT Effektmaß [95 %-KI] p-Wert**		
	Migalastat	**ERT**			
N	**34**	**18**	**RR**	**OR**	**ARR**
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE					
n (%)	34 (100)	18 (100)	0,59 [0,258; 1,342] 0,2073	0,48 [0,140; 1,620] 0,2348	-0,16 [-0,438; 0,110] 0,2409
Ja (%) Nein (%)	7 (21) 27 (79)	7 (39) 11 (61)			
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.					

Ein geringerer Anteil von Patienten in der Migalastat-Gruppe hatte ein SUE (21 %, 7/34 Patienten) verglichen mit der ERT-Gruppe (39 %, 7/18 Patienten).

Die Analyse der Ergebnisse basierend auf der Anzahl der Patienten nach SOC und PT ist in Anhang 4-G dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.1.10 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse - RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AT1001-012	Therapieabbrüche aufgrund von UE sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die bei den Patienten zur Beendigung der Einnahme der Studienmedikation führten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang zur erhaltenen Behandlung bestand. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE • Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT (deskriptiv) Folgende statistische Methoden wurden verwendet: Die Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE wird für jeden Behandlungsarm dargestellt. Zusätzlich wird zwischen den Behandlungsgruppen mittels CMH Statistik, adjustiert nach den Strata der Randomisierung, das Risikoverhältnis (RR), Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) inklusive der zugehörigen 95 %-KI und p-Werte für die Gesamtrate berechnet. Die Zusammenfassung der Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT erfolgt deskriptiv. Die Analyse erfolgte auf Basis der mITT-Safety-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AT1001-012	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse ist für die Studie AT1001-012 unwahrscheinlich, weil die Beendigung der Therapie aufgrund von UE nicht allein auf der Einschätzung des einzelnen Patienten beruht. Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und per Definition nicht in einem Kausalzusammenhang zur Behandlung stehen müssen, werden in ihrer

Meldehäufigkeit nicht durch die Kenntnis über die erhaltene Studienmedikation beeinflusst. Es gibt im Weiteren keine Hinweise auf eine verzerrte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

In der Studie AT1001-12 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Es wurden die folgenden Subgruppen der Studie AT1001-012 für alle Endpunkte analysiert:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Altersgruppe (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre)
- Herkunft (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, verschiedene)
- Herkunftsland (Frankreich, Italien, USA, Japan, Großbritannien, Dänemark, Brasilien, Belgien, Österreich, Australien)
- 24-Stunden Urinprotein (< 100 mg / 24 Stunden, ≥ 100 mg / 24 Stunden, keine Information)
- 24-Stunden Urinprotein und Geschlecht (weiblich < 100 mg / 24 Stunden, weiblich ≥ 100 mg / 24 Stunden und < 1000 mg / 24 Stunden, männlich < 100 mg / 24 Stunden, männlich ≥ 100 mg / 24 Stunden und < 1000 mg / 24 Stunden, männlich ≥ 1000 mg / 24 Stunden, keine Information)

In der nachfolgenden Tabelle 4-59 ist dargestellt, ob es sich bei den durchgeführten Subgruppenanalysen um *a priori* oder um *posthoc* definierte Subgruppenanalysen handelt.

Tabelle 4-59: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alters-gruppe**	**Herkunft**	**Herkunfts-land**	**24-Stunden Urinprotein**	**24-Stunden Urinprotein und Geschlecht**
Gesamtmortalität						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○
Änderung der Nierenfunktion pro Jahr						
AT1001-012	●	○	○	○	●	●
Klinischer Kompositendpunkt						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○
ECHO-Untersuchungen (LVMi)						
AT1001-012	●	○	○	○	○	○
BPI-SF						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○
SF-36v2						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alters-gruppe**	**Herkunft**	**Herkunfts-land**	**24-Stunden Urinprotein**	**24-Stunden Urinprotein und Geschlecht**
Unerwünschte Ereignisse						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
AT1001-012	○	○	○	○	○	○
●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: *Posthoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-60 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-60: Ergebnis der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AT1001-012

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alters-gruppe**	**Herkunft**	**Herkunfts-land**	**24-Stunden Urinprotein**	**24-Stunden Urinprotein und Geschlecht**
Gesamtmortalität						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
Änderung der Nierenfunktion pro Jahr						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
Klinischer Kompositendpunkt						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
ECHO-Untersuchungen (LVMi)						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
BPI-SF						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
SF-36v2						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
Unerwünschte Ereignisse						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad						

AT1001-012	---	---	---	---	---	---
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
AT1001-012	---	---	---	---	---	---
--- Die Subgruppenanalyse konnte nicht berechnet werden, da die Kriterien (mindestens 10 Patienten und/oder mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen) nicht erfüllt wurden.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

In keiner der Subgruppen wurden die Kriterien gemäß Dossiervorlage erfüllt (mindestens 10 Patienten und/oder mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	**Publikation [Quelle]**	**Registereintrag [Quelle]**	**Studienbericht [Quelle]**
AT1001-012 (ATTRACT)	Feldt-Rasmussen *et al*. 2020 [39] Hughes *et al.* 2017 [40] Hughes *et al.* 2019 [41] Narita *et al.* 2020 [42]	Clinicaltrials.gov: NCT01218659 [43] EU-CTR: 2010-022636-37 [44] ICTRP: NCT01218659 [45]	Studienbericht inklusive Appendices [20]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FAB-CL 201	nein	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Migalastat (Dosiseskalation)
FAB-CL 202	nein	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Migalastat (150 mg)
FAB-CL 203	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Migalastat (150 mg)
FAB-CL 204	nein	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Migalastat (50, 150 und 250 mg)
FAB-CL 205	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Migalastat 150, 250 und 500 mg
AT1001-020	ja*	ja	abgeschlossen	12 Monate	Migalastat
AT1001-036	nein	ja	laufend	ca. 5 Jahre	Migalastat
AT1001-041	nein	ja	abgeschlossen	24 Monate	Migalastat
AT1001-042	nein	ja	abgeschlossen	ca. 3 Jahre	Migalastat
*Indikationserweiterung im Jahr 2021					

Stand der Information ist der 15.05.2023.

Tabelle 4-72: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
FAB-CL 201	A2: Intervention
FAB-CL 202	A6: Studiendauer
FAB-CL 203	A1: Patientenpopulation
FAB-CL 204	A6: Studiendauer
FAB-CL 205	A2: Intervention
AT1001-020	A6: Studiendauer
AT1001-036	A8: laufende Studie ohne Ergebnisse

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

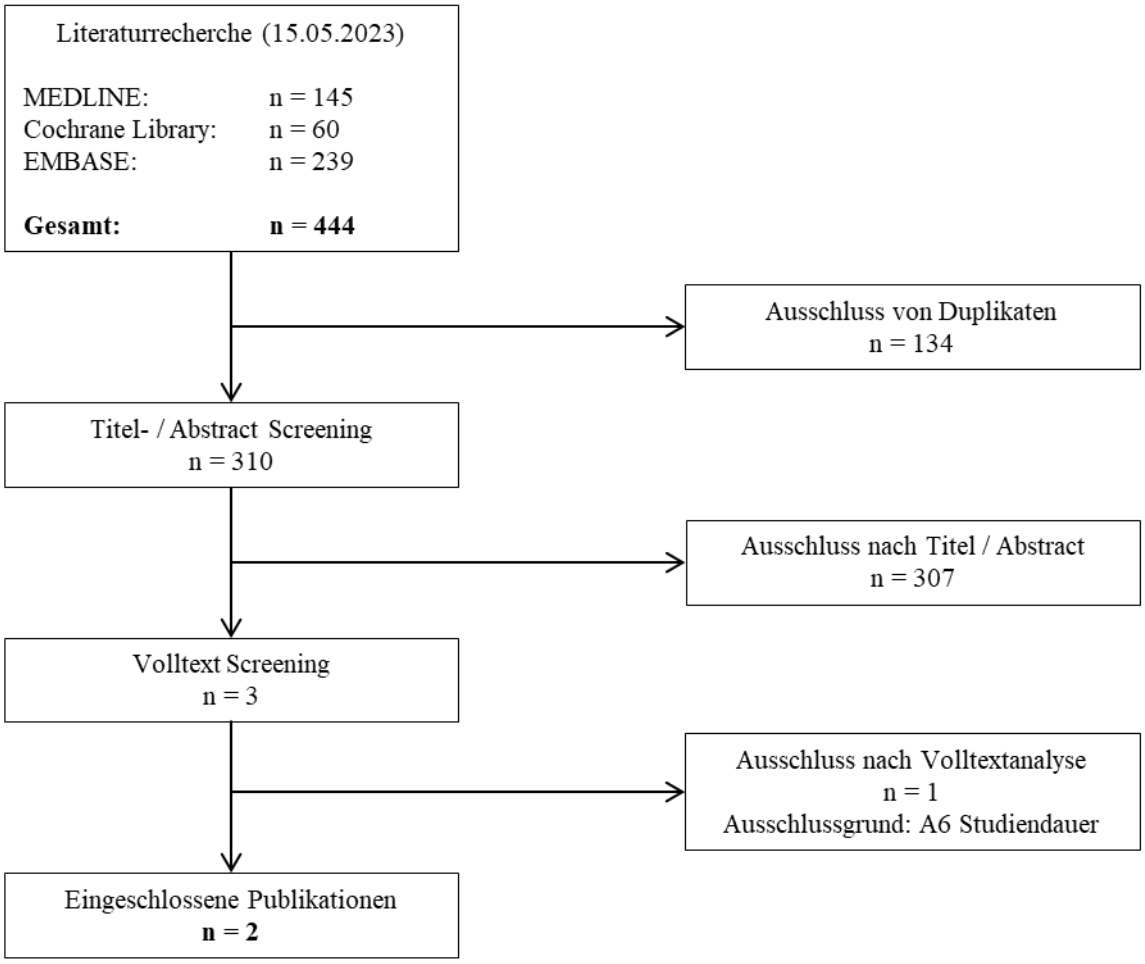

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 444 Treffer. Nach Ausschluss von 134 Duplikaten wurden die verbleibenden 310 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 3 Publikationen im Volltext gesichtet und 2 Publikationen [3; 51] letztlich eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-73: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate [a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AT1001-041	ClinicalTrials.gov: NCT01458119 [52] EU-CTR: 2011-004800-40 [53] ICTRP: NCT01458119 [54]	ja	ja	abgeschlossen
AT1001-042	ClinicalTrials.gov: NCT02194985 [55] EU-CTR: 2014-002701-38 [56] ICTRP: NCT02194985 [57]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Die Information hat den Stand vom 15.05.2023.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Tabelle 4-74: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen [a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
AT1001-041	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-225) [46]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.				

Die Information hat den Stand vom 15.05.2023.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-75: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen [a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie [b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge [c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen [d] (ja/nein [Zitat])
einarmige Langzeitinterventionsstudien						
AT1001-041	nein	ja	nein	ja [21]	ja [52-54]	ja [3; 46; 51]
AT1001-042	nein	ja	nein	ja [22]	ja [55-57]	ja [3; 51]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AT1001-041	Open-Label, nicht-vergleichende Phase-III-Extensionsstudie	Patienten mit der Diagnose Morbus Fabry, die bereits in einer vorangegangenen Studie Migalastat als Monotherapie erhalten haben und die, nach Einschätzung des Prüfarztes, von einer Weiterführung der Migalastat-Behandlung profitieren	Migalastat ITT: n = 85 ITT-*amenable* Population (mITT): n = 68	Baseline-Visite: zum Zeitpunkt der finalen Visite der vorangegangenen Studie Klinische Visiten: alle 6 Monate Es wurde keine maximale Behandlungsdauer definiert.	28 Studienzentren in 13 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Italien, Spanien, Türkei, UK und USA) Erster Patient aufgenommen: 14.10.2011 Studienende: 17.02.2016	Primärer Endpunkt: Langzeit-Sicherheit Sekundäre Endpunkte: - Änderungsrate pro Jahr mittels $eGFR_{CKD-EPI}$ und $eGFR_{MDRD}$ - LVMi - SF-36v2 - BPI-SF
AT1001-042	Open-Label, nicht-vergleichende Phase-III-Extensionsstudie	Patienten mit der Diagnose Morbus Fabry, die bereits in einer vorangegangenen Studie (AT1001-041, AT1001-012, oder AT1001-188) Migalastat als Monotherapie erhalten haben	Migalastat ITT: n = 84 ITT-a*menable* Population (mITT): n = 83	Baseline-Visite: zum Zeitpunkt der finalen Visite der vorangegangenen Studie Klinische Visiten: alle 6 Monate Ungeplante Visiten: zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach dem Ermessen des Prüfarztes In jedem Land führten die Patienten	29 Studienzentren in 15 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Türkei und USA). Erster Patient aufgenommen: 14.03.2015	Primärer Endpunkt: Langzeit-Sicherheit Sekundäre Endpunkte: - Änderungsrate pro Jahr mittels $eGFR_{CKD-EPI}$ und $eGFR_{MDRD}$ - LVMi - SF-36v2

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				die Behandlung mit Migalastat fort, bis eine der Abschluss-bedingungen der Studie erfüllt waren: 1. Zulassung und/oder Markteintritt von Migalastat im jeweiligen Land 2. Kein Erhalt der Zulassung im jeweiligen Land 3. Studie wird vom Sponsor aus anderen Gründen beendet, einschließlich aber nicht ausschließlich Sicherheits-bedenken 4. Patient widerruft seine Zustimmung Visite zum Studienende: ca. 30 Tage nach dem letzten	Studienende (Database Lock): 09.03.2020	

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

Tabelle 4-77: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Migalastat
AT1001-041	1 Kapsel mit 150 mg Migalastat-HCl, entsprechend 123 mg Migalastat oral jeden 2. Tag An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ während der Studienperiode eingenommen.
AT1001-042	1 Kapsel mit 150 mg Migalastat-HCl, entsprechend 123 mg Migalastat oral jeden 2. Tag An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ während der Studienperiode eingenommen.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**	
Charakteristika	**Migalastat ITT/Safety Population**	**Migalastat mITT (*amenable* Population)**
N	85	68
Alter (Jahre), n MW (SD) Median Min; Max	85 48,8 (12,25) 49,0 18; 73	68 49,5 (12,25) 49,0 21; 73
Alter (Jahre), n (%) ≤ 65 Jahre alt > 65 Jahre alt	 77 (90,6) 8 (9,4)	 61 (89,7) 7 (10,3)
Alter bei Diagnose (Jahre), n MW (SD) Median Min; Max	85 37,2 (16,16) 40,0 0; 65	68 37,4 (16,46) 39,5 0; 65
Alter bei Diagnose (Jahre), n (%) ≤ 65 Jahre alt > 65 Jahre alt	 85 (100,0) 0	 68 (100,0) 0
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	 33 (38,8) 52 (61,2)	 29 (42,6) 39 (57,4)
Herkunft, n (%) Indianisch (Amerika)/indigen (Alaska) Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Hawaiianer/Pazifikinsulaner Weiß Verschiedene Andere Keine Angabe	 0 0 0 0 82 (96,5) 0 1 (1,2) 2 (2,4)	 0 0 0 0 65 (95,6) 0 1 (1,5) 2 (2,9)

Studie	**AT1001-041**	
Charakteristika	**Migalastat ITT/Safety Population**	**Migalastat mITT (*amenable* Population)**
N	85	68
Ethnie [a], N, n (%) Anzahl der Patienten in den USA und Japan, die ihre Ethnie angaben Hispanisch/Latino Nicht hispanisch/nicht Latino Japanisch	 35 5 (14,3) 30 (85,7) 0	 25 4 (16,0) 21 (84,0) 0
Größe (cm), n MW (SD) Median Min; Max	85 168,9 (8,45) 169,0 145; 192	68 169,6 (9,07) 170,1 145; 192
Gewicht (kg), n MW (SD) Median Min; Max	85 77,43 (17,153) 78,50 39,6; 115,5	68 78,69 (16,807) 79,70 39,6; 115,5
BMI (kg/m^2), n MW (SD) Median Min; Max	85 27,05 (5,326) 27,11 16.0; 43,3	68 27,24 (4,957) 27,17 16,0; 43,3
BMI zu Baseline, n (%) ≤25 kg/m^2 >25 kg/m^2	 32 (37,6) 53 (62,4)	 22 (32,4) 46 (67,6)
Patienten mit *amenable* Mutation, n (%) Ja Nein	 68 (80,0) 17 (20,0)	 68 (100,0) 0
24-Std. Urinprotein zu Baseline (mg/24 h), n MW (SD) Median Min; Max	85 462,4 (798,28) 184,0 40; 4770	68 530,0 (878,40) 192,5 42; 4770
24-Std. Urinprotein zu Baseline (mg/24 h), n < 100 mg/24h ≥ 100 mg/24h	 19 (22,4) 66 (77,6)	 14 (20,6) 54 (79,4)
Urin Albumin : Kreatinin-Verhältnis (mg/mmol), n MW (SD) Median Min; Max	72 26,10 (50,638) 7,35 0,2; 315,1	58 29,75 (55,580) 8,29 0,2; 315,1
Urin-Protein : Kreatinin-Verhältnis (mg/mmol), n MW (SD) Median Min; Max	73 40,15 (60,143) 17,69 4,2; 356,0	59 44,52 (65,780) 18,42 4,8; 356,0
eGFR $_{MDRD}$ (ml/min/1,73 m^2), n MW (SD) Median Min; Max	85 86,8 (25,77) 86,0 37; 190	68 85,8 (23,67) 86,0 37; 141

Studie	**AT1001-041**	
Charakteristika	**Migalastat ITT/Safety Population**	**Migalastat mITT (*amenable* Population)**
N	85	68
eGFR $_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m^2), n MW (SD) Median Min; Max	83 90,66 (22,374) 93,65 40,0; 150,5	66 89,87 (21,721) 93,05 40,0; 127,6
a: Ein Patient kann zu mehr als einer Herkunft gehören. Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041 Tabelle 14.1.4.1.1, 14.1.4.1.2, 14.1.4.2.1, 14.1.4.2.2 [21]		

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Charakteristika	**Migalastat ITT-Population**
N	84
Alter (Jahre), n MW (SD) Median Min; Max	84 51,9 (12,27) 51,0 21; 74
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	 34 (40,5) 50 (59,5)
Herkunft, n (%) Indianisch (Amerika)/indigen (Alaska) Asiatisch Schwarz oder afroamerikanisch Hawaiianer/Pazifikinsulaner Weiß Verschiedene Andere	 0 6 (7,1) 0 0 78 (92,9) 0 0
Ethnie [a], n (%) Nur Standorte in den USA und Japan Hispanisch/Latino Nicht hispanisch/nicht Latino Japanisch Keine Angabe	 5 (6,0) 36 (42,9) 5 (6,0) 38 (45,2)
Land, n (%) Argentinien Australien Österreich Belgien Brasilien Kanada Dänemark	 1 (1,2) 13 (15,5) 2 (2,4) 1 (1,2) 3 (3,6) 3 (3,6) 12 (14,3)

Studie	**AT1001-042**
Charakteristika	**Migalastat ITT-Population**
N	84
Ägypten Spanien Frankreich Großbritannien Italien Japan Türkei USA	1 (1,2) 1 (1,2) 4 (4,8) 7 (8,3) 3 (3,6) 5 (6,0) 3 (3,6) 25 (29,8)
Subgruppe, n (%) Männlich, 24-Stunden-Urinprotein < 100 mg/24 h Männlich, 24-Stunden-Urinprotein ≥ 100, < 1000 mg/24 h Männlich, 24-Stunden-Urinprotein ≥ 1000 mg/24 h Weiblich, 24 Stunden Urinprotein < 100 mg/24 h Weiblich, 24 Stunden Urinprotein ≥ 100, < 1000 mg/24 h Weiblich, 24 Stunden Urinprotein ≥ 1000 mg/24 h Keine Angabe	 5 (6,0) 21 (25,0) 8 (9,5) 18 (21,4) 30 (35,7) 1 (1,2) 1 (1,2)
Größe (cm), n MW (SD) Median Min; Max	84 168,87 (8,973) 168,45 149,0; 191,5
Gewicht (kg), n MW (SD) Median Min; Max	84 77,96 (17,947) 77,35 39,1; 127,8
BMI (kg/m^2), n MW (SD) Median Min; Max	84 27,21 (5,430) 27,05 15,9; 46,4
Gebrauch von ACE-Hemmer/ARB/RI zu Baseline [b], n (%) Ja Nein	 27 (32,1) 57 (67,9)
24-Std. Urinprotein zu Baseline (mg/24 h), n MW (SD) Median Min; Max	83 478,9 (948,59) 176,0 0; 6962
eGFR $_{MDRD}$ (ml/min/1,73 m^2), n MW (SD) Median Min; Max	82 79,0 (22,56) 80,0 27; 126
eGFR $_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m^2), n MW (SD) Median Min; Max	82 84,70 (23,092) 88,70 28,0; 128,8
Vorherige Studien [c], n (%) AT1001-011 AT1001-012 AT1001-041	 32 (38,1) 41 (48,8) 63 (75,0)

Studie	**AT1001-042**
Charakteristika	**Migalastat ITT-Population**
N	84
AT1001-188 FAB-CL-205 Andere	1 (1,2) 10 (11,9) 2 (2,4)
a: Ein Patient kann zu mehr als einer Herkunft gehören. b: Der Gebrauch von ACE-Hemmer/ARB/RI zu Baseline ist definiert als der Gebrauch eines ACE-, ARBs oder RI innerhalb der letzten fünf Jahre, die noch andauert, oder deren Abbruchdatum am oder nach dem Datum der Baseline-Visite liegt. c: Patienten können an mehr als einer vorherigen Studie teilnehmen. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten in der ITT-Population. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-042 Tabelle 14.1.6.1 [22]	

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien der Studien AT1001-041 und AT1001-042

Tabelle 4-80: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien AT1001-041 und AT1001-042

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:
Einschlusskriterien
- Patienten mit Morbus Fabry, die in einer vorangegangenen Studie mit Migalastat HCl als Monotherapie teilgenommen haben. - Männer oder Frauen, 16 Jahre oder älter (Patienten unter 18 Jahren werden nur an Studienzentren eingeschlossen, die alle regulatorischen und ethischen Voraussetzungen dafür erfüllen) - Weibliche Patientinnen sind geeignet an der Studie teilzunehmen, wenn a) sie nicht im gebärfähigen Alter sind oder b) im gebärfähigen Alter sind, nicht schwanger oder stillend sind, einen negativen Urin-Schwangerschaftstest zu Baseline vorlegen und zustimmen, eine der gelisteten Methoden zur Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende anzuwenden Weibliche Patientinnen werden als „nicht im gebärfähigen Alter“ angesehen, wenn sie eine Hysterektomie hatten, eine chirurgische Entfernung beider Ovarien, eine aktuell bestehende, dokumentierte Ligatur der Eileiter hatten oder postmenopausal und > 2 Jahre ohne Menses sind. Bei weiblichen Patientinnen, die < 2 Jahre postmenopausal sind wird die Menopause mithilfe des FSH- und Estradiol-Spiegels bestätigt. Weibliche Patientinnen werden als „im gebärfähigen Alter“ angesehen, wenn sie funktionierende Ovarien, Eileiter sowie Uterus ohne Beeinträchtigungen, die zu Sterilität führen würden, haben. Dieses schließt Frauen mit Oligomenorrhoe (auch schwere) und Frauen, die perimenopausal sind, ein, ebenso wie Frauen, die gerade erst ihre Menses bekommen haben. - Männliche Patienten mussten zustimmen, eine von den gelisteten Verhütungsmethoden zu verwenden. Dieses Kriterium muss ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende eingehalten werden. - Patienten sind bereit und in der Lage eine schriftliche Einwilligungserklärung sowie eine Genehmigung für die Verwendung und Offenlegung von persönlichen Gesundheitsinformationen (Personal Health Information, PHI) oder forschungsrelevanten Gesundheitsinformationen zu erteilen oder haben einen gesetzlich bevollmächtigten Vertreter, der seine schriftliche Einwilligungserklärung erteilt.
Anmerkung: In Japan geben Patienten unter 20 Jahren ihre schriftliche Zustimmung nach Aufklärung ab und die schriftliche Einwilligungserklärung wird von den Eltern oder dem gesetzlichen Vormund erteilt.

Ein Patient wurde hingegen als ungeeignet für die Studie eingestuft, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:
Ausschlusskriterien
- Die letzte verfügbare geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) in der vorangegangenen Studie war < 30 ml/min/1,73 m^2. - Patienten hatten sich einer Nierentransplantation unterzogen oder planen sich einer Nierentransplantation zu unterziehen oder benötigen derzeit Dialyse. - Patienten werden oder wurden bis zu 30 Tage vor Studienbeginn mit einer anderen Studienmedikation (ausgenommen von Migalastat HCl) behandelt. - Patienten sind nicht in der Lage die Studienanforderungen zu erfüllen oder sind nach Ansicht des Prüfarztes aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. - AT1001-041: Patienten hatten eine dokumentierte TIA, einen Schlaganfall, eine instabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1. - AT1001-042: Patienten hatten eine dokumentierte TIA, einen Schlaganfall, eine instabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1. - Patienten hatten klinisch signifikante instabile Herzerkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes (z. B. Herzerkrankung, die eine aktive Behandlung erfordert wie eine symptomatische Arrhythmie, instabile Angina oder Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach New York Heart Association (NYHA)) - Hatten eine Vorgeschichte mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit auf AT1001 (einschließlich Hilfsstoffe) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). - Benötigen Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat) - Interkurrente Erkrankung oder Leiden, die die Patienten davon abhalten können, die Protokollanforderungen zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes ein inakzeptables Risiko für die potenziellen Patienten bei Studienteilnahme darstellen. - Patienten mit schweren oder ungeeigneten medizinischen Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre, neurologische, hepatische, renale, metabolische, hämatologische, immunologische, pulmonale oder gastrointestinale Störungen). Der medizinische Monitor oder Beauftragte muss kontaktiert werden, um die Stabilität der Erkrankung(en) des Prüfungsteilnehmers und die potenziellen Effekte der Erkrankung(en) auf die Studienteilnahme zu besprechen. - Patienten mit klinisch signifikanten anormalen Laborwerten und klinisch signifikanten Elektrokardiogramm (ECG)-Befunden zu Baseline. Der medizinische Monitor oder Beauftragte muss kontaktiert werden, um die Stabilität der Erkrankung(en) des Prüfungsteilnehmers und die potenziellen Effekte der Erkrankung(en) auf die Studienteilnahme zu besprechen.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

AT1001-041

Bei der Studie AT1001-041 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III-Extensionsstudie mit dem Wirkstoff Migalastat und der Behandlung von Patienten ab einem Alter von 16 Jahren mit Morbus Fabry zur Bestimmung der Langzeitsicherheit. Alle Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, erhielten bereits Migalastat als Monotherapie in einer vorangegangenen Studie und profitierten nach Einschätzung des Prüfarztes von einer Weiterführung der Migalastat-Therapie.

Die Baseline-Visite (Visite 1) wurde zeitgleich mit der finalen Visite der vorangegangenen Studie durchgeführt. Im Anschluss fanden klinische Visiten alle 6 Monate statt. Da die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten in die Studie aufgenommen wurden, je nachdem, wann

die vorangegangene Studie endete, wurde von einer unterschiedlichen Behandlungsdauer für die Patienten ausgegangen und es wurde keine maximale Behandlungsdauer definiert.

Die Studie AT1001-041 wurde vom Sponsor aus logistischen Gründen beendet und nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken oder dem Fehlen der klinischen Wirksamkeit von Migalastat. Die Patienten der Studie AT1001-041 wurde die Möglichkeit gegeben an der ähnlichen ebenfalls offenen Langzeitstudie AT1001-042 teilzunehmen.

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen. Alle Patienten der Studie erhielten Migalastat.

In die Studie wurden insgesamt 85 Patienten aufgenommen und alle Patienten nahmen mindestens eine Dosis der Studienmedikation ein (ITT-Population, Safety-Population). Von diesen 85 Patienten wiesen 68 Patienten eine *amenable* Mutation auf (mITT-Population).

Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung von Langzeit-Sicherheitsdaten von Migalastat bei Patienten mit Morbus Fabry. Die Sekundärziele waren die Charakterisierung der (Pharmakodynamik) PD sowie die Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit von Migalastat.

Die Studienmedikation wurde von den Patienten als Kapsel mit 150 mg Migalastat HCl (entspricht 123 mg Migalastat) jeden 2. Tag oral eingenommen. An den alternierenden Tagen wurde eine Reminder-Kapsel eingenommen.

Der erste Patient wurde am 14.10.2011 in die Studie AT1001-041 aufgenommen und der letzte Patient beendete die Studie am 17.02.2016. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden die Daten des Studienberichts vom 15.02.2017 zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Tabelle 4-78 zeigt eine Zusammenfassung der Charakteristika der ITT- und der mITT-Population. Insgesamt wurden 85 Patienten (ITT-Population) in die Studie aufgenommen, von denen 68 Patienten eine *amenable* Mutation aufwiesen (mITT-Population). Das mediane Alter der Patienten bei der Aufnahme in die Studie betrug sowohl in der ITT- als auch in der mITT-Population 49,0 Jahre, 90,6 % der IIT- und 89,7 % der mITT-Patienten waren jünger als 65 Jahre. Das mediane Alter bei der Diagnose lag in der ITT-Population bei 40 Jahren und in der mITT-Population bei 39,5 Jahren. Insgesamt gab es mehr weibliche als männliche Patienten. Die ITT-Population bestand aus 52 weiblichen (61,2 %) und 33 männlichen Patienten (38,8 %) und die mITT-Population hat 39 weibliche (57,4 %) und 29 männliche Patienten (42,6 %). Die Mehrheit der Patienten war weiß (ITT 96,5 %; mITT 95,6 %).

Bei beiden Populationen lag der mediane BMI bei 27 kg/m^2. Bei 77,6 % der IIT-Patienten und 79,4 % der mITT-Patienten lag das 24 Std. Urinprotein bei ≥100 mg. Der Mittelwert des Urin-Albumin- zu Kreatinin-Verhältnisses und des Urin-Protein- zu Kreatinin-Verhältnisses lag bei 26,10 und 40,15 mg/mmol für die ITT-Population und bei 29,75 und 44,52 mg/mmol für die mITT-Population. Der Mittelwert der eGFR $_{MDRD}$ für die ITT- und die mITT-Population betrug 86,8 und 85,8 ml/min/1,73 m^2. Der Mittelwert der eGFR $_{CKD-EPI}$ für die ITT-Population lag bei 90,66 ml/min/1,73 m^2 und für die mITT-Population bei 89,87 ml/min/1,73 m^2.

AT1001-042

Bei der Studie AT1001-042 handelt es sich um eine Extensionsstudie mit dem Wirkstoff Migalastat. Es wurden Patienten mit der Diagnose Morbus Fabry in die Studie aufgenommen, die bereits in einer vorangegangenen Studie (AT1001-041, AT1001-012, oder AT1001-188) Migalastat als Monotherapie erhalten haben.

Die Baseline-Visite (Visite 1) wurde zeitgleich mit der finalen Visite der vorangegangenen Studie durchgeführt. Im Anschluss fanden klinische Visiten alle 6 Monate statt. Die Behandlungsdauer variierte von Patient zu Patient, da die Patienten die Behandlung mit Migalastat fortsetzten, bis die Studie beendet war. Die Studie wurde im jeweiligen Land des Studienzentrums beendet, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf:

1. Zulassung und/oder Markteintritt von Migalastat im jeweiligen Land
2. Kein Erhalt der Zulassung im jeweiligen Land
3. Studie wurde vom Sponsor aus anderen Gründen beendet, einschließlich aber nicht ausschließlich Sicherheitsbedenken
4. Patient widerrief seine Zustimmung

Zum Studienende fand eine Abschlussvisite ca. 30 Tage nach dem letzten Behandlungstag statt.

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen. Alle Patienten der Studie erhielten Migalastat.

Es wurden insgesamt 84 Patienten in die Studie aufgenommen (ITT-Population), wobei ein Patient doppelt eingeschlossen wurde.

Das primäre Ziel der Studie war die Erfassung von Langzeit-Sicherheitsdaten von Migalastat bei Patienten mit Morbus Fabry. Die Sekundärziele waren die Charakterisierung der PD sowie die Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit von Migalastat.

Die Studienmedikation wurde von den Patienten als Kapsel mit 150 mg Migalastat HCl (entspricht 123 mg Migalastat) jeden 2. Tag oral eingenommen. An den alternierenden Tagen wurde eine Reminder-Kapsel eingenommen.

Der erste Patient wurde am 14.03.2015 in die Studie AT1001-042 aufgenommen und der letzte Patient beendete die Studie am 23.10.2019. Die Studie wurde mit dem Database Lock am 09.03.2020 beendet. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden die Daten des Studienberichts vom 26.08.2020 zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und Sicherheit dargestellt.

Tabelle 4-79 zeigt eine Zusammenfassung der Charakteristika der Studienpopulation. Insgesamt wurden 84 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patienten betrug 51,0 Jahre (Spanne von 21 bis 74 Jahren). Insgesamt gab es mehr weibliche (59,5 %) als männliche Patienten (40,5 %). Die Mehrheit der Patienten war weiß (92,9 %). Die Patienten

wurden in 15 Ländern eingeschlossen. Die meisten Patienten wurden in den USA (29,8 %), Australien (15,5 %) und Dänemark (14,3 %) eingeschlossen.

Der mediane BMI lag bei 27,05 kg/m^2. Die meisten Patienten (67,9 %) nahmen bei Studienbeginn ACE-Hemmer/ARB/RI ein. Der Mittelwert des 24-Stunden-Urinproteins zu Baseline lag bei 478,9 mg/24 h. Der Mittelwert der eGFR $_{CKD-EPI}$ lag bei 84,7 ml/min/1,73 m^2, und der Mittelwert der eGFR $_{MDRD}$ bei 79,0 ml/min/1,73 m^2. Die Studienteilnehmer hatten mindestens an einer vorangegangenen Studie (AT1001-012, AT1001-041, AT1001-188) teilgenommen, die Mehrheit der Teilnehmer (75,0 %) an der Studie AT1001-041.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Alter, Ethnie, Krankheitsdauer, Komorbidität, Vortherapien sowie begleitende Arzneimittel dargestellt. Hierfür wurden die Patientencharakteristika der mITT-Population (AT1001-012 / AT1001-041) und der ITT-Population (AT1001-042) mit publizierten Charakteristika von Fabry-Patienten aus Europa [47; 48] bzw. Deutschland [49] verglichen. Es gibt eine sehr gute Vergleichbarkeit mit den zu erwartenden Charakteristika der Patienten im deutschen Versorgungsalltag. Die Patienten in der Studie stammen aus Nordamerika und Europa und sind zu 86,5 % kaukasischer Abstammung. Somit kann von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-81: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
AT1001-041	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja
AT1001-042	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der berücksichtigten Studien AT1001-041 und AT1001-042 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet. Spezifische Aspekte, die eine Verzerrung der einzelnen Endpunkte beeinflussen können, werden zum jeweiligen Endpunkt separat diskutiert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	**Endpunkt untersucht in**	
	AT1001-041	**AT1001-042**
Mortalität		
Todesfälle	●	●
Morbidität		
Änderung der Nierenfunktion pro Jahr	●	●
ECHO-Untersuchungen (LVMi)	●	●
BPI-SF	●	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36v2	●	●
Sicherheit		
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●	●
Anzahl Patienten mit milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●	●
Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (auch gemäß SOC und PT)	●	●
Anzahl Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse	●	●
Hinweis: ●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben, -: Endpunkt wurde nicht in der Studie erhoben Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.		

4.3.2.3.3.1 Mortalität - Todesfälle – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Mortalität - Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse wie folgt erfasst: Jegliche Todesfälle, die während der Teilnahme an der Studie aufgetreten sind. Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den vorliegenden Studien AT1001-041 und AT1001-042 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt Mortalität als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie Mortalität zu keiner relevanten Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Mortalität der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Safety)**
N	85
Anzahl der Todesfälle, n (%)	2 (2,4)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041 Tabelle 14.3.1.1[21]	

Es traten zwei Todesfälle in der Studie AT1001-041 auf.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Mortalität der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
Anzahl der Todesfälle, n (%)	0
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-042 Tabelle 14.1.3.1[22]	

Es traten keine Todesfälle innerhalb der Studie AT1001-042 auf.

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

4.3.2.3.3.2 Änderung der Nierenfunktion – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Änderung der Nierenfunktion pro Jahr – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
AT1001-041	Die Änderung der Nierenfunktion pro Jahr wurde durch lineare Regression der eGFR-Werte und der tatsächlichen Beurteilungszeitpunkte ermittelt. Es werden folgende Berechnungen zur Ermittlung der eGFR verwendet: • $eGFR_{MDRD}$ • $eGFR_{CKD-EPI}$ Folgende Analysen werden im Dossier aufgeführt: • Dauer Baseline – Ende der Studie (in Jahren) • Rate der Änderung der Nierenfunktion pro Jahr Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt (MW, SD, 95 %-KI, Median, Min; Max). Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt (MW, SD, Median, Min; Max). Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
eGFR $_{MDRD}$ (ml/min/1,73 m²) **Dauer Baseline – Ende der Studie (Jahren) [a], n [b]** MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	 47 2,03 (0,691) [1,83; 2,24] 2,05 0,5; 3,1
eGFR $_{MDRD}$ (ml/min/1,73 m²) **Änderung pro Jahr, n [b]** MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	 47 1,40 (15,460) [-3,14; 5,94] -1,49 -9,1; 98,0
eGFR $_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m²) **Dauer Baseline – Ende der Studie (Jahren) [a], n [b]** MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	 47 2,03 (0,691) [1,83; 2,24] 2,05 0,5; 3,1
eGFR $_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m²) **Änderung pro Jahr, n [b]** MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	 47 1,54 (10,786) [-1,63; 4,71] -0,61 -8,6; 67,7
a: Der Zeitraum entspricht der Zeit von Baseline bis zur letzten Beobachtung innerhalb des angegebenen Behandlungszeitraums. b: n steht für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Baseline- und einem Post-Baseline-Wert. Die Änderung der Nierenfunktion pro Jahr wird für jeden Patienten anhand der Steigung der einfachen linearen Regression zwischen den Beobachtungswerten und den Bewertungszeiten bestimmt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041 Tabelle 14.2.1.1; 14.2.2.1[21]	

Der Median und der Mittelwert [95 %-KI] der Änderung pro Jahr für eGFR $_{MDRD}$ waren -1,49 bzw. 1,40 ml/min/1,73 m^2 [-3,14; 5,94] und der Median und der Mittelwert [95 %-KI] der

Änderung pro Jahr für eGFR $_{CKD-EPI}$ waren -0,61 bzw. 1,54 ml/min/1,73 m^2 [-1,63; 4,71] bei den Patienten mit *amenable* Mutationen.

Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in der mITT-Population unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt. Der Langzeitverlauf unter Therapie mit Migalastat ist damit vergleichbar zu der natürlichen Abnahme der Nierenfunktion bei gesunden Personen, die mit einem Verlust von 1 – 2 ml/min/1,73 m^2/Jahr angegeben wird [5; 6]. Bei unbehandelten Fabry-Patienten ist der Rückgang der Nierenfunktion im Laufe der Zeit mit -2,2 bis -12 ml/min/1,73 m^2/Jahr deutlich höher [7-12].

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Änderung der Nierenfunktion pro Jahr der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
eGFR $_{MDRD}$ (ml/min/1,73 m²) **Dauer (Jahren) [a], n** MW (SD) Median Min; Max	 81 2,746 (0,9461) 3,160 0,13; 4,13
eGFR $_{MDRD}$ (ml/min/1,73 m²) **Änderung pro Jahr, n** MW (SD) Median Min; Max	 81 -1,6107 (5,62761) -0,9250 -27,952; 9,421
eGFR $_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m²) **Dauer (Jahren) [a], n** MW (SD) Median Min; Max	 81 2,746 (0,9461) 3,160 0,13; 4,13
eGFR $_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m²) **Änderung pro Jahr, n** MW (SD) Median Min; Max	 81 -1,3528 (4,84795) -0,4930 -29,022; 4,704
a: Der Studientag der letzten post-Baseline geplanten Visite wird zur Berechnung der Dauer verwendet. eGFR $_{MDRD}$ wurde berechnet als GFR = 175 (1/Serumkreatinin (Scr) in mg/dl ^{1,154}) × (1/Alter in Jahren ^{0,203}) × 0,742 [falls weiblich] × 1,212 [falls schwarz] × 0,808 [falls japanisch]. eGFR $_{CKD-EPI}$ wurde berechnet als GFR = 141 × min (Scr/k, 1) $^{\alpha}$ × max (Scr/k, 1) $^{-1,209}$ × 0,993 ^{Alter} × 1,018 [falls weiblich] × 1,159 [falls schwarz], wobei Scr für Serumkreatinin steht, k 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer ist, α -0,329 für Frauen und -0,411 für Männer ist, min das Minimum von Scr/k oder 1 bezeichnet und max das Maximum von Scr/k oder 1 bezeichnet. Die Änderung der Nierenfunktion pro Jahr wird für jeden Patienten anhand der Steigung der einfachen linearen Regression zwischen den Beobachtungswerten und den Beurteilungszeiten bewertet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-042 Tabelle 14.2.1.2; 14.2.1.4 [22]	

Tabelle 4-88 zeigt die Änderung der Nierenfunktion in Studie AT1001-042. Der Median und der Mittelwert der Änderung pro Jahr für eGFR $_{MDRD}$ waren -0,9250 bzw. -1,6107 ml/min/1,73 m^2 und der Median und der Mittelwert der Änderung pro Jahr für eGFR $_{CKD-EPI}$ waren -0,4930 bzw. -1,3528 ml/min/1,73 m^2. Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in der ITT-Population unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt.

4.3.2.3.3.3 ECHO-Untersuchungen (LVMi) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von ECHO-Untersuchungen (LVMi) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	ECHO-Untersuchungen (LVMi) werden als die Veränderung des linksventrikulären Masseindex (LVMi) von Baseline, die via Echokardiogramm gemessen werden, definiert. Das Echokardiogramm wird zentral ausgelesen. Folgende Analysen werden im Dossier aufgeführt: • LVMi zu Baseline, Monat 12, Monat 24 und Monat 36 • Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 12, Monat 24 und Monat 36 Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt (MW, SD, 95 %-KI, Median, Min; Max). Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Folgende Analysen werden im Dossier aufgeführt: • LVMi zu Baseline, Monat 12, Monat 24, Monat 36 und zu Studienende • Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 12, Monat 24, Monat 36 und Studienende Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt (MW, SD, Median, Min; Max). Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für LVMi der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Baseline LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	68 90,865 (28,6636) 84,500 49,61; 213,26
Monat 12 LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	36 82,382 (21,5048) 80,565 46,67; 123,99
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	36 -0,758 (13,4419) [-5,306; 3,790] -2,205 -22,91; 46,86
Monat 24 LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	28 87,619 (21,1215) 88,460 47,78; 133,22
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	28 -0,465 (11,6725) [-4,991; 4,061] -2,395 -21,57; 23,38
Monat 36 LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	4 79,308 (18,2846) 84,765 53,71; 93,99
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	4 -4,823 (3,5752) [-10,512; 0,867] -5,110 -7,91; -1,16
Beim aktuellen Wert steht "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten zum gegebenen Zeitpunkt. Bei Veränderungen gegenüber der Baseline steht das "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten bei der Baseline und zum gegebenen Zeitpunkt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.2.4.1 [21]	

Die Veränderung des LVMi von Baseline (MW = 90,865; SD = 28,6636) zu Monat 36 (MW = 79,308; SD = 18,2846) beträgt -4,823 g/m² in der mITT Population.

In dieser Studie lag der LVMi zu Baseline höher als zu Studienende, was besonders unter klinischen Aspekten im Vergleich mit unbehandelten Patienten, deren LVMi im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt, positiv zu bewerten ist [14; 15].

Tabelle 4-91: Ergebnisse für LVMi der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
Baseline LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	68 96,513 (36,5691) 89,150 41,84; 287,14
Monat 12 LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	47 95,757 (41,5662) 85,930 44,97; 274,69
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	42 0,741 (17,4079) -1,420 -28,94; 65,21
Monat 24 LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	43 97,223 (49,6026) 84,460 35,37; 315,52
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	39 5,750 (22,0417) 1,280 -27,61; 78,02
Monat 36 LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	30 90,813 (43,2029) 79,830 54,31; 291,75
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	24 1,029 (13,3585) 0,855 -18,18; 38,66
Studienende LVMi (g/m²), n MW (SD) Median Min; Max	25 83,912 (22,7633) 81,250 42,49; 136,24
Änderung zu Studienende, n MW (SD) Median Min; Max	23 -0,809 (11,8056) 0,500 -27,15; 20,65
Baseline ist definiert als die Daten, die bei Visite 1 erhoben wurden; falls nicht verfügbar, ist dies die letzte Visite der vorangegangenen Studie, wenn innerhalb von 6 Monaten erfolgt. Das Studienende war die letzte Beobachtung, die für jeden Patienten erfasst wurde. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-042. Tabelle 14.2.5.1 [22]	

Tabelle 4-91 zeigt die Ergebnisse für LVMi der Studie AT1001-042. Die Veränderung des LVMi von Baseline (MW = 96,513; SD = 36,5691) zu Studienende (MW = 83,912; SD = 22,7633) beträgt -0,809 g/m² in der ITT-Population. Auch in dieser Studie lag der LVMi zu Baseline höher als zu Studienende, was besonders unter klinischen Aspekten im Vergleich mit unbehandelten Patienten, deren LVMi im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt, positiv zu bewerten ist [14; 15].

4.3.2.3.3.4 BPI-SF – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von BPI-SF – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	Der Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) ist ein validierter Fragebogen und wird definiert als die Veränderung der von den Patienten selbst berichteten Bewertungen von Schmerzen in dem BPI-SF gegenüber Baseline. Die Bewertungen der Schmerzen werden für die Fälle "stärkste Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden", "geringste Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden", "durchschnittliche Schmerzen" und "im Moment" gesammelt. Zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet der BPI-SF eine 11-stufige numerische Skala mit Werten von Null (0) bis Zehn (10), wobei eine Null „keine Schmerzen“ eine Zehn „stärkste vorstellbare Schmerzen“ bedeutet. Der Fragebogen wird von den Patienten selbst ausgefüllt. Die Ergebnisse werden in einem Composite Score dargestellt, welcher durch den Mittelwert der vier Fragen zur Schmerzintensität ermittelt wird. Der BPI-SF Fragebogen wurde zu Baseline und zu jeder Visite (mit Ausnahme der Follow-up-Visite) ausgefüllt Folgende Analysen werden im Dossier aufgeführt: • Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36 und Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende als o Composite Score o Auswertung der 4 Fragen zur Schmerzintensität o Composite Score für Patienten mit erhöhten Schmerzen (> 0) zu Baseline o Auswertung der 4 Fragen zur Schmerzintensität für Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt (MW, SD, 95 %-KI, Median, Min; Max). Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population.
AT1001-042	Der Endpunkt wurde in dieser Studie nicht erhoben.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie AT1001-041 ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für BPI-SF Composite Score und Schmerzbewertung der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
BPI-SF Composite Score	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	67 2,340 (2,4667) 1,500 0,00; 8,00
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	46 2,277 (2,2263) 1,625 0,00; 6,25
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	46 -0,049 (1,5353) [-0,505; 0,407] -0,250 -3,00; 5,25
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	45 2,339 (2,3332) 2,250 0,00; 7,50
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	45 -0,106 (1,2720) [-0,488; 0,277] 0,000 -3,25; 2,75
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	38 2,355 (2,2538) 1,625 0,00; 7,75
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	38 -0,158 (1,5741) [-0,675; 0,359] -0,375 -4,25; 5,25
Monat 24, n MW (SD)	33 2,432 (2,2615)

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Median Min; Max	2,000 0,00; 7,25
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	33 -0,068 (1,8575) [-0,727; 0,590] 0,000 -5,00; 3,50
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	21 2,250 (2,4622) 1,000 0,00; 6,25
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -0,655 (2,1028) [-1,612; 0,302] -0,250 -8,00; 4,00
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	7 2,250 (2,7348) 1,000 0,00; 7,00
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	7 -1,571 (1,8692) [-3,300; 0,157] -1,000 -4,25; 0,75
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	48 2,276 (2,1667) 1,875 0,00; 6,25
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	48 -0,016 (1,8001) [-0,538; 0,507] 0,000 -5,25; 5,25
BPI-SF Schmerzbewertung "stärkste Schmerzen"	
N	68
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	67 3,0 (3,16) 2,0 0; 10
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	46 2,9 (2,72) 2,5 0; 8

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	46 -0,1 (2,46) [-0,9; 0,6] 0,0 -6; 6
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	45 3,1 (3,03) 3,0 0; 9
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	45 0,0 (1,75) [-0,5; 0,5] 0,0 -3; 6
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	38 2,9 (2,93) 2,0 0; 9
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	38 -0,2 (2,23) [-0,9; 0,5] 0,0 -6; 6
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	33 3,3 (3,10) 3,0 0; 9
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	33 0,2 (2,51) [-0,7; 1,1] 0,0 -5; 5
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	21 2,7 (2,85) 1,0 0; 8
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -1,0 (3,01) [-2,3, 0,4] 0,0 -10; 4
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	7 2,6 (3,15) 1,0 0; 8
Änderung zu Monat 36, n MW (SD)	7 -2,0 (2,16)

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
95 %-KI Median Min; Max	[-4,0; 0,0] -1,0 -6; 0
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	48 2,8 (2,76) 2,0 0; 8
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	48 -0,3 (2,87) [-1,1; 0,5] 0,0 -10; 6
BPI-SF Schmerzbewertung "geringste Schmerzen"	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	67 1,7 (2,27) 1,0 0; 8
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	46 1,4 (2,01) 0,0 0; 6
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	46 -0,2 (1,21) [-0,6; 0,1] 0,0 -3; 4
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	45 1,4 (2,04) 0,0 0; 8
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	45 -0,4 (1,43) [-0,8; 0,1] 0,0 -5; 3
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	38 1,5 (1,91) 1,0 0; 6
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	38 -0,4 (1,69) [-1,0; 0,1] 0,0 -6; 5
Monat 24, n MW (SD)	33 1,7 (1,99)

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Median Min; Max	1,0 0; 7
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	33 -0,2 (1,98) [-0,9; 0,5] 0,0 -5; 4
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	21 1,8 (2,29) 0,0 0; 6
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -0,3 (2,11) [-1,3; 0,6] 0,0 -8; 4
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	7 1,9 (2,12) 1,0 0; 5
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	7 -1,3 (2,43) [-3,5; 1,0] -1,0 -5; 2
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	48 1,5 (1,79) 1,0 0; 6
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	48 -0,1 (1,76) [-0,7; 0,4] 0,0 -8; 4
BPI-SF Schmerzbewertung "durchschnittliche Schmerzen"	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	67 2,7 (2,65) 2,0 0; 8
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	45 2,8 (2,65) 2,0 0; 10
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI	45 0,0 (2,07) [-0,6; 0,6]

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Median Min; Max	0,0 -3; 7
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	45 2,7 (2,50) 2,0 0; 7
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	45 -0,2 (1,73) [-0,7; 0,4] 0,0 -4; 4
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	38 2,7 (2,29) 2,0 0; 8
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	38 -0,2 (1,93) [-0,8; 0,4] 0,0 -4; 5
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	33 2,5 (2,41) 2,0 0; 7
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	33 -0,3 (2,24) [-1,1; 0,5] 0,0 -5; 5
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	21 2,4 (2,56) 1,0 0; 7
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -0,9 (2,17) [-1,8; 0,1] 0,0 -8; 4
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	7 2,4 (2,88) 1,0 0; 7
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	7 -1,6 (1,13) [-2,6; -0,5] -1,0 -3; 0

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	48 2,8 (2,70) 2,0 0; 10
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	48 0,2 (2,04) [-0,4; 0,8] 0,0 -4; 6
BPI-SF Schmerzbewertung "im Moment"	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	67 2,0 (2,44) 1,0 0; 8
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	44 2,0 (2,33) 1,0 0; 6
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	44 0,2 (1,58) [-0,3; 0,6] 0,0 -3; 6
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	45 2,2 (2,63) 1,0 0; 9
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	45 0,1 (2,02) [-0,5; 0,7] 0,0 -6; 6
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	38 2,3 (2,36) 1,5 0; 8
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	38 0,2 (1,68) [-0,3; 0,8] 0,0 -4; 5
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	33 2,2 (2,40) 2,0 0; 7

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	33 0,0 (2,02) [-0,7; 0,7] 0,0 -5; 5
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	21 2,1 (2,47) 1,0 0; 6
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -0,5 (1,81) [-1,3; 0,3] 0,0 -6; 4
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	7 2,1 (2,97) 1,0 0; 8
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	7 -1,4 (2,44) [-3,7; 0,8] -1,0 -6; 2
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	48 2,1 (2,51) 1,0 0; 8
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	48 0,2 (2,25) [-0,5; 0,8] 0,0 -7; 6
Höhere Werte zeigen stärkere Beeinträchtigung an. Der BPI wird auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständige Beeinträchtigung) bewertet. Beim aktuellen Wert steht "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten zum gegebenen Zeitpunkt. Bei Veränderungen gegenüber der Baseline steht das "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten bei der Baseline und zum gegebenen Zeitpunkt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.2.7.1; 14.2.7.2 [21]	

Tabelle 4-94: Ergebnisse für BPI-SF Composite und Schmerzbewertung für Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
BPI-SF Composite Score von Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	47 3,335 (2,3103) 3,000 0,25; 8,00
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	34 2,706 (2,2575) 2,375 0,00; 6,25
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	34 -0,441 (1,2925) [-0,892; 0,010] -0,500 -3,00; 3,00
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	34 2,890 (2,3838) 3,000 0,00; 7,50
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	34 -0,346 (1,2718) [-0,789; 0,098] -0,500 -3,25; 2,50
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	29 2,655 (2,3207) 2,000 0,00; 7,75
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	29 -0,638 (1,1545) [-1,077; -0,199] -0,500 -4,25; 1,75
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	26 2,760 (2,3638) 2,625 0,00; 7,25
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	26 -0,413 (1,8438) [-1,158; 0,331] -0,375 -5,00; 3,50
Monat 30, n MW (SD)	16 2,703 (2,5120)

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
Median Min; Max	1,750 0,00; 6,25
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	16 -1,109 (2,0289) [-2,190; -0,028] -0,500 -8,00; 0,75
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	6 2,625 (2,7917) 2,250 0,00; 7,00
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	6 -1,833 (1,9018) [-3,829; 0,162] -1,500 -4,25; 0,75
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	32 2,922 (2,1482) 3,000 0,00; 6,25
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	32 -0,516 (1,7109) [-1,132; 0,101] -0,500 -5,25; 2,25
BPI-SF von Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline - Schmerzbewertung "stärkste Schmerzen"	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	40 5,1 (2,49) 6,0 1; 10
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	28 4,0 (2,46) 4,5 0; 8
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	28 -0,9 (2,41) [-1,8; 0,0] -1,0 -6; 4
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	28 4,5 (2,78) 4,5 0; 9
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI	28 -0,5 (1,53) [-1,1; 0,1]

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
Median Min; Max	-1,0 -3; 3
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	23 4,2 (2,81) 5,0 0; 9
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	23 -1,0 (2,09) [-1,9; -0,1] -1,0 -6; 4
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	21 4,6 (2,97) 6,0 0; 9
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -0,2 (2,83) [-1,5; 1,0] -1,0 -5; 5
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	14 3,7 (2,87) 4,5 0; 8
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	14 -1,8 (3,26) [-3,7; 0,1] -1,0 -10; 3
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	6 3,0 (3,22) 2,5 0; 8
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	6 -2,3 (2,16) [-4,6; -0,1] -2,0 -6; 0
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	29 3,7 (2,74) 4,0 0; 8
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI	29 -1,4 (2,81) [-2,4; -0,3]

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
Median Min; Max	-1,0 -10; 5
BPI-SF von Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline - Schmerzbewertung "geringste Schmerzen"	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	36 3,1 (2,27) 2,0 1; 8
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	24 2,4 (2,22) 2,0 0; 6
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	24 -0,8 (1,15) [-1,2; -0,3] -1,0 -3; 2
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	24 2,4 (2,28) 2,0 0; 8
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	24 -0,9 (1,69) [-1,6; -0,2] -1,0 -5; 3
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	21 2,3 (1,98) 1,0 0; 6
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -1,2 (1,60) [-1,9; -0,5] -1,0 -6; 1
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	19 2,3 (2,11) 2,0 0; 7
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	19 -0,9 (2,02) [-1,9; 0,1] -1,0 -5; 3
Monat 30, n MW (SD)	12 2,8 (2,45)

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
Median Min; Max	3,0 0; 6
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	12 -1,0 (2,37) [-2,5; 0,5] -0,5 -8; 1
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	6 2,2 (2,14) 2,0 0; 5
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	6 -1,5 (2,59) [-4,2; 1,2] -1,0 -5; 2
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	26 2,3 (1,89) 2,0 0; 6
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	26 -0,7 (2,07) [-1,5; 0,1] 0,0 -8; 1
BPI-SF von Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline - Schmerzbewertung "durchschnittliche Schmerzen"	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	46 3,9 (2,30) 3,0 1; 8
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	32 3,4 (2,72) 4,0 0; 10
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	32 -0,4 (2,08) [-1,2; 0,3] -0,5 -3; 7
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	33 3,4 (2,49) 4,0 0; 7
Änderung zu Monat 12, n MW (SD)	33 -0,5 (1,79)

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
95 %-KI Median Min; Max	[-1,1; 0,1] -1,0 -4; 4
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	29 3,0 (2,34) 3,0 0; 8
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	29 -0,8 (1,54) [-1,4; -0,2] -1,0 -4; 3
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	26 2,8 (2,54) 3,0 0; 7
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	26 -0,7 (2,25) [-1,6; 0,2] -1,0 -5; 5
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	16 2,9 (2,60) 2,0 0; 7
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	16 -1,4 (2,06) [-2,5; -0,3] -1,0 -8; 1
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	6 2,8 (2,93) 2,5 0; 7
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	6 -1,8 (0,98) [-2.9; -0.8] -1,5 -3; -1
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	31 3,7 (2,70) 3,0 0; 10
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI	31 -0,3 (2,07) [-1,0; 0,5]

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
Median Min; Max	0,0 -4; 5
BPI-SF von Patienten mit erhöhten Schmerzen (> 0) zu Baseline - Schmerzbewertung "im Moment"	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	37 3,5 (2,27) 3,0 1; 8
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	23 3,4 (2,17) 4,0 0; 6
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	23 -0,2 (1,62) [-0,9; 0,5] 0,0 -3; 4
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	25 3,6 (2,69) 4,0 0; 9
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	25 0,0 (2,68) [-1,1; 1,1] -1,0 -6; 6
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	21 3,5 (2,38) 3,0 0; 8
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	21 -0,3 (1,74) [-1,1; 0,5] 0,0 -4; 3
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	19 3,4 (2,52) 3,0 0; 7
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	19 -0,5 (2,41) [-1,7; 0,6] -1,0 -5; 5
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	12 3,3 (2,53) 4,0 0; 6

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	47
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	12 -1,3 (1,76) [-2,4; -0,1] -1,0 -6; 1
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	6 2,5 (3,08) 1,5 0; 8
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	6 -1,7 (2,58) [-4,4; 1,0] -1,5 -6; 2
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	27 3,1 (2,71) 3,0 0; 8
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	27 -0,3 (2,63) [-1,3; 0,7] -1,0 -7; 6
Höhere Werte zeigen stärkere Beeinträchtigung an. Erhöhte Schmerzen bei Studienbeginn sind definiert, wenn der Wert >0 ist. Der BPI wird auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständige Beeinträchtigung) bewertet. Beim aktuellen Wert steht "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten zum gegebenen Zeitpunkt. Bei Veränderungen gegenüber der Baseline steht das "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten bei der Baseline und zum gegebenen Zeitpunkt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.2.7.3; 14.2.7.4 [21]	

Die BPI-SF-Werte blieben während der gesamten Studie weitestgehend konstant. Bei Patienten mit erhöhten Schmerzen zu Baseline wurden im Verlauf der Studie eine Abnahme des BPI-Composite-Scores festgestellt, die zu mehreren Zeitpunkten statistisch signifikant war.

4.3.2.3.3.5 SF-36v2 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von SF-36v2 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	Der Short Form Health Survey with 36 questions, version 2 (Short Form-36 Version 2, SF-36v2) ist ein validiertes, generisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität, dessen Veränderung gegenüber der Baseline ermittelt wird. Die Patienten wurden angewiesen, ihre Gesundheit und die Fähigkeit, Tätigkeiten des täglichen Lebens auszuführen, in folgenden Subskalen zu bewerten: • körperliche Funktionsfähigkeit • körperliche Rollenfunktion • körperliche Schmerzen • allgemeine Gesundheitswahrnehmung • Vitalität • soziale Funktionsfähigkeit • emotionale Rollenfunktion • psychisches Wohlbefinden Aus diesen werden zwei Summenskalen gebildet: • körperliche Summenskala (Physical Component Summary, PCS) o körperliche Funktionsfähigkeit o körperliche Rollenfunktion o körperliche Schmerzen o allgemeine Gesundheitswahrnehmung • mentale Summenskala (Mental Component Summary, MCS) o Vitalität o soziale Funktionsfähigkeit o emotionale Rollenfunktion o psychisches Wohlbefinden. Die Bewertung erfolgt anhand einer Skala mit Werten von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Folgende Analysen werden im Dossier aufgeführt: • Veränderung der Summenskalen gegenüber Baseline zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36 und Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt (MW, SD, 95 %-KI, Median, Min; Max). Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Folgende Analysen werden im Dossier aufgeführt: • Veränderung der Subskalen und Summenskalen gegenüber Baseline zu Monat 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 und Studienende Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt (MW, SD, Median, Min; Max). Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufgrund des Studiendesigns der Studien ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für SF-36v2 der Studie AT1001-041– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
SF-36v2 PCS	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	68 49,32 (10,397) 50,01 25,0; 67,3
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	46 49,66 (10,253) 48,48 28,9; 67,4
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	46 -0,82 (6,689) [-2,80; 1,17] 0,06 -27,9; 10,8
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	45 49,72 (10,786) 51,13 29,5; 68,2
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	45 -1,34 (5,809) [-3,08; 0,41] -1,22 -12,8; 14,1
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	39 48,87 (11,343) 49,67 18,9; 67,6

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	39 -1,35 (7,105) [-3,65; 0,96] -1,48 -16,9; 13,6
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	33 50,17 (9,706) 51,75 33,5; 67,0
Änderung zu Monat 24, n MW (SD 95 %-KI) Median Min; Max	33 -0,59 (7,099) [-3,11; 1,92] 0,18 -13,7; 15,6
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	23 49,43 (9,377) 48,48 30,4; 64,6
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	23 -0,29 (6,028) [-2,90; 2,32] 2,18 -13,3; 8,3
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	7 50,08 (11,477) 53,58 32,4; 66,0
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	7 1,23 (6,508) [-4,79; 7,25] 0,11 -10,0; 11,1
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	54 49,40 (10,682) 48,42 25,3; 67,6
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	54 -1,28 (6,013) [-2,92; 0,36] -0,15 -14,8; 11,9
SF-36v2 MCS	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	68 37,81 (4,157) 38,43 25,9; 47,3

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	46 38,59 (4,576) 39,06 28,9; 47,6
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	46 0,66 (4,933) [-0,81; 2,12] 0,73 -10,8; 10,5
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	45 38,21 (4,575) 38,81 27,3; 51,6
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	45 0,29 (4,943) [-1,19; 1,78] 0,28 -12,1; 15,1
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	39 38,75 (3,181) 38,47 32,9; 46,7
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	39 0,59 (4,780) [-0,96; 2,14] 0,37 -9,0; 15,0
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	33 37,87 (4,484) 36,77 26,6; 48,2
Änderung zu Monat 24, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	33 -0,55 (4,197) [-2,04; 0,94] -0,01 -9,5; 8,0
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	23 37,72 (4,520) 38,10 28,0; 46,7
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	23 -0,62 (4,467) [-2,55; 1,32] 0,10 -9,3; 6,3
Monat 36, n MW (SD)	7 36,57 (2,119)

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (mITT)**
N	68
Median Min; Max	36,23 33,3; 40,3
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	7 -2,61 (6,352) [-8,49; 3,26] -2,02 -14,0; 5,2
Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) Median Min; Max	54 38,32 (4,524) 38,09 26,7; 50,1
Änderung am Behandlungsende/bei vorzeitigem Therapieende, n MW (SD) 95 %-KI Median Min; Max	54 0,39 (5,070) [-1,00; 1,77] -0,29 -13,1; 11,5
Ein höherer Wert bedeutet eine geringere Beeinträchtigung. Beim aktuellen Wert steht "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten zum gegebenen Zeitpunkt. Bei den Veränderungen gegenüber der Baseline steht das "n" für die Anzahl der Patienten mit Werten bei der Baseline und zum gegebenen Zeitpunkt. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.2.6.3 [21]	

Die Veränderung des PCS von Baseline (MW = 49,32; SD = 10,397) bis zum Ende der Studie (MW = 49,40; SD = 10,682) betrug -1,28 Punkte. Die Veränderung des MCS von Baseline (MW = 37,81; SD = 4,157) bis zum Ende der Studie (MW = 38,32; SD = 4,524) betrug 0,39 Punkte. Sowohl PCS als auch MCS blieben während der gesamten Studie weitestgehend stabil.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für SF-36v2 der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
SF-36 PCS	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	84 46,184 (10,2268) 46,775 18,52; 69,55
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	79 45,330 (9,2757) 46,600 24,15; 60,33
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	79 -0,299 (6,3933) -0,330 -27,82; 14,10
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	78 45,672 (9,7459) 47,990 21,39; 59,91
Änderung zu Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	78 -0,105 (5,2378) -0,090 -16,55; 14,98
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	77 45,345 (9,9970) 46,740 22,77; 61,53
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	77 -0,661 (5,7916) -0,530 -21,43; 9,62
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	59 45,834 (10,3404) 45,930 18,78; 60,97
Änderung zu Monat 24, n MW (SD Median Min; Max	59 -0,848 (7,8976) -0,500 -20,40; 16,41
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	47 46,172 (10,7675) 48,020 21,56; 61,25
Änderung zu Monat 30, n MW (SD)	47 -1,275 (7,6830)

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
Median Min; Max	-0,090 -29,06; 13,39
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	45 45,704 (9,7627) 44,800 25,42; 61,20
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	45 -1,633 (8,1035) -1,410 -29,52; 14,98
Monat 42, n MW (SD) Median Min; Max	17 44,999 (10,6129) 43,830 24,84; 59,91
Änderung zu Monat 42, n MW (SD) Median Min; Max	17 -1,776 (5,6025) -1,740 -15,34; 9,10
Behandlungsende, n MW (SD) Median Min; Max	75 44,825 (10,4292) 45,350 20,83; 60,27
Änderung am Behandlungsende, n MW (SD) Median Min; Max	75 -0,508 (6,2494) -0,600 -14,64; 17,12
SF-36v2 MCS	
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	84 47,917 (11,5480) 49,930 6,59; 64,52
Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	79 47,923 (10,8476) 50,400 15,87; 62,75
Änderung zu Monat 6, n MW (SD) Median Min; Max	79 0,206 (9,5894) 1,210 -35,21; 21,38
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	78 48,019 (9,8084) 49,655 18,15; 64,26
Änderung zu Monat 12, n MW (SD)	78 0,376 (10,9700)

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
Median Min; Max	0,335 -28,96; 45,40
Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	77 46,832 (10,4047) 49,180 16,04; 62,32
Änderung zu Monat 18, n MW (SD) Median Min; Max	77 -0,863 (9,4788) -0,480 -23,45; 20,28
Monat 24, n MW (SD) Median Min; Max	59 47,005 (11,2540) 48,780 17,05; 65,75
Änderung zu Monat 24, n MW (SD Median Min; Max	59 -1,427 (11,4053) -0,230 -36,35; 31,56
Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	47 47,677 (9,7497) 49,620 22,89; 62,34
Änderung zu Monat 30, n MW (SD) Median Min; Max	47 -0,299 (11,6278) 0,700 -26,39; 43,00
Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	45 44,053 (12,6366) 45,590 10,10; 61,79
Änderung zu Monat 36, n MW (SD) Median Min; Max	45 -4,114 (13,0886) -1,300 -43,30; 23,38
Monat 42, n MW (SD) Median Min; Max	17 43,670 (13,3817) 47,170 17,32; 62,19
Änderung zu Monat 42, n MW (SD) Median Min; Max	17 -2,753 (14,7571) 2,080 -28,17; 22,93
Behandlungsende, n MW (SD) Median Min; Max	75 48,175 (10,9497) 50,040 7,19; 63,67

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
Änderung am Behandlungsende, n MW (SD) Median Min; Max	75 0,187 (8,2714) 0,940 -22,23; 26,62
Baseline ist definiert als die Daten, die bei der letzten Visite der vorangegangenen Studie erhoben wurden. Ein höherer Wert bedeutet eine geringere Beeinträchtigung. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-042. Tabelle 14.2.6.9, 14.2.6.10 [22]	

Die Veränderung des PCS von Baseline (MW = 46,184; SD = 10,2268) bis zum Ende der Studie (MW = 44,825; SD = 10,4292) betrug -0,508 Punkte. Die Veränderung des MCS von Baseline (MW = 47,917; SD = 11,5480) bis zum Ende der Studie (MW = 48,175; SD = 10,9497) betrug 0,187 Punkte. Sowohl PCS als auch MCS blieben während der gesamten Studie weitestgehend stabil.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1 kodiert und anhand der System Organ Class (SOC) und des Preferred Terms (PT) zusammengefasst. Sie wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Follow-up oder 30 Tage nach der letzten eingenommenen Dosis erfasst. Ein UE wurde definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, der das Studienmedikament erhält, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation aufweisen musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Ereignis (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs. Somit konnte UE auch das Auftreten einer neuen Erkrankung und die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung sein. Bei der Erfassung der Anzahl der Patienten mit einem UE wurden Patienten, bei denen dasselbe UE mehrfach auftrat, nur einmal für das entsprechende PT gezählt. Ebenso wurden Patienten, bei denen mehrere UEs innerhalb der SOC auftrat, nur einmal für die entsprechende SOC gezählt. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE nach SOC und PT (jeglicher Schwere) ≥ 10 % Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den vorliegenden Studien AT1001-041 und AT1001-042 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt als möglicherweise hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE – der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Safety)**
N	85
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	74 (87,1)
Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten auftrat, n (%)	
Herzerkrankungen	**17 (20,0)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**11 (12,9)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**32 (37,6)**
Diarrhoe	13 (15,3)
Übelkeit	10 (11,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**32 (37,6)**
Ermüdung	9 (10,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**43 (50,6)**
Grippe	9 (10,6)
Nasopharyngitis	9 (10,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**16 (18,8)**
Untersuchungen	**11 (12,9)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**10 (11,8)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**40 (47,1)**
Arthralgie	11 (12,9)
Schmerz in einer Extremität	11 (12,9)
Erkrankungen des Nervensystems	**31 (36,5)**
Kopfschmerz	11 (12,9)
Schwindelgefühl	9 (10,6)
Psychiatrische Erkrankungen	**11 (12,9)**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**9 (10,6)**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**9 (10,6)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**19 (22,4)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**15 (17,6)**
Gefäßerkrankungen	**13 (15,3)**
UE sind mit dem MedDRA-Dictionary (Version 16.1) kodiert. UE sind alphabetisch nach SOC sortiert, und innerhalb jeder SOC wird der PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt.	

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Safety)**
N	85
Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.3.1.2 [21]	

Für insgesamt 74 Patienten (87,1 %) wurde mindestens ein UE während der Studie berichtet.

Die am häufigsten berichteten UE (≥ 10 %) in der Sicherheitspopulation während dieser Studie waren Diarrhoe (15,3 %), Arthralgie (12,9 %), Schmerz in einer Extremität (12,9 %), Kopfschmerzen (12,9 %), Übelkeit (11,8 %), Ermüdung (10,6 %), Grippe (10,6 %), Nasopharyngitis (10,6 %) und Schwindelgefühl (10,6 %).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für UE der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Population)**
N	84
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	80 (95,2)
Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten auftrat, n (%)	
Herzerkrankungen	**26 (31,0)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**20 (23,8)**
Augenerkrankungen	**16 (19,0)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**45 (53,6)**
Übelkeit	10 (11,9)
Diarrhoe	9 (10,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**39 (46,4)**
Ermüdung	16 (19,0)
Ödem peripher	12 (14,3)
Fieber	9 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**61 (72,6)**
Nasopharyngitis	17 (20,2)
Infektion der oberen Atemwege	12 (14,3)

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Population)**
N	84
Harnwegsinfektion	12 (14,3)
Grippe	10 (11,9)
Sinusitis	9 (10,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**33 (39,3)**
Überdosis	12 (14,3)
Untersuchungen	**38 (45,2)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**13 (15,5)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**48 (57,1)**
Arthralgie	16 (19,0)
Schmerz in einer Extremität	14 (16,7)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (11,9)
Rückenschmerzen	9 (10,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**16 (19,0)**
Erkrankungen des Nervensystems	**45 (53,6)**
Parästhesie	13 (15,5)
Kopfschmerz	12 (14,3)
Schwindelgefühl	10 (11,9)
Hypoästhesie	10 (11,9)
Psychiatrische Erkrankungen	**21 (25,0)**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**24 (28,6)**
Proteinurie	12 (14,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**13 (15,5)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**30 (35,7)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**25 (29,8)**
Gefäßerkrankungen	**19 (22,6)**

UE sind mit dem MedDRA-Dictionary (Version 16.1) kodiert.

UE sind alphabetisch nach SOC sortiert, und innerhalb jeder SOC wird der PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt.

Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.

Quelle: Clinical Study Report AT1001-042. Tabelle 14.3.1.1, 14.3.1.2.1 [22]

Für insgesamt 80 Patienten (95,2 %) wurde mindestens ein UE während der Studie berichtet.

Die am häufigsten berichteten UE (≥ 10 %) während dieser Studie waren Nasopharyngitis (20,2 %), Arthralgie und Ermüdung (jeweils 19,0 %), Schmerz in einer Extremität (16,7 %), Parästhesie (15,5 %), Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerz, Ödem peripher, Überdosis, Harnwegsinfektion, Proteinurie (jeweils 14,3 %), Übelkeit, Hypoästhesie, Grippe, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schwindelgefühl (jeweils 11,9 %), Rückenschmerzen, Diarrhoe, Fieber sowie Sinusitis (jeweils 10,7 %).

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden definiert als Ereignis, das am oder nach dem ersten Tag der Gabe der Studienmedikation auftrat. Sie wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1 kodiert und anhand der System Organ Class (SOC) und des Preferred Terms (PT) zusammengefasst und in den Kategorien mild, moderat und schwer dargestellt. Wenn bei einem Patienten mehr als ein UE mit unterschiedlicher Intensität oder Kategorie innerhalb der gleichen SOC oder PT auftrat, wurde nur die schwerste Kategorie berichtet. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE mit mildem, moderatem oder schwerem Schweregrad • Anzahl der Patienten mit mildem UE nach SOC und PT ≥ 10 % • Anzahl der Patienten mit moderatem UE nach SOC und PT ≥ 10 % • Anzahl der Patienten mit schwerem UE nach SOC und PT ≥ 5 % Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den vorliegenden Studien AT1001-041 und AT1001-042 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt als möglicherweise hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für UE nach Schweregrad der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Safety)**
N	85
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	74 (87,1)
Patienten mit mindestens einem **leichten** UE, n (%)	22 (25,9)
Patienten mit mindestens einem **moderaten** UE, n (%)	40 (47,1)
Patienten mit mindestens einem **schweren** UE, n (%)	12 (14,1)
Patienten mit mindestens einem leichten UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten auftrat, n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**19 (22,4)**
Diarrhoe	10 (11,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**17 (20,0)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**31 (36,5)**
Grippe	9 (10,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**21 (24,7)**
Erkrankungen des Nervensystems	**15 (17,6)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**13 (15,3)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**11 (12,9)**
Gefäßerkrankungen	**9 (10,6)**
Patienten mit mindestens einem **moderaten** UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten auftrat, n (%)	
Herzerkrankungen	**9 (10,6)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**13 (15,3)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**13 (15,3)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**11 (12,9)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**17 (20,0)**
Erkrankungen des Nervensystems	**16 (18,8)**
Patienten mit mindestens einem **schweren** UE nach SOC und PT das bei ≥ 5 % der Patienten auftrat, n (%)	
Es lag kein schweres UE bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm vor	
UE sind mit dem MedDRA-Dictionary (Version 16.1) kodiert. UE sind alphabetisch nach SOC und PT sortiert.	

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Safety)**
N	85
Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Traten bei einem Patienten mehrere UE auf, wurde nur die schwerste Kategorie berichtet. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.3.1.5 [21]	

Die meisten UE waren leicht oder moderat. In der Sicherheitspopulation wurde für 22 Patienten (25,9 %) ein leichtes UE, 40 Patienten (47,1 %) ein moderates UE und 12 Patienten (14,1 %) ein schweres UE berichtet.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für UE nach Schweregrad der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Population)**
N	84
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	80 (95,2)
Patienten mit mindestens einem **leichten** UE, n (%)	19 (22,6)
Patienten mit mindestens einem **moderaten** UE, n (%)	46 (54,8)
Patienten mit mindestens einem **schweren** UE, n (%)	15 (17,9)
Patienten mit mindestens einem leichten UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten auftrat, n (%)	
Herzerkrankungen	**14 (16,7)**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**15 (17,9)**
Augenerkrankungen	**12 (14,3)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**26 (31,0)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**23 (27,4)**
Ermüdung	9 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**35 (41,7)**
Nasopharyngitis	11 (13,1)
Harnwegsinfektion	10 (11,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**18 (21,4)**
Überdosis	12 (14,3)
Untersuchungen	**26 (31,0)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**25 (29,8)**
Arthralgie	13 (15,5)

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Population)**
N	84
Schmerz in einer Extremität	10 (11,9)
Erkrankungen des Nervensystems	**22 (26,2)**
Psychiatrische Erkrankungen	**13 (15,5)**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**14 (16,7)**
Proteinurie	10 (11,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**17 (20,2)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**20 (23,8)**
Gefäßerkrankungen	**12 (14,3)**
Patienten mit mindestens einem **moderaten** UE nach SOC und PT das bei ≥ 10 % der Patienten auftrat, n (%)	
Herzerkrankungen	**10 (11,9)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**15 (17,9)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**14 (16,7)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**23 (27,4)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**14 (16,7)**
Untersuchungen	**12 (14,3)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**21 (25,0)**
Erkrankungen des Nervensystems	**18 (21,4)**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**10 (11,9)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**13 (15,5)**
Patienten mit mindestens einem **schweren** UE nach SOC und PT das bei ≥ 5 % der Patienten auftrat, n (%)	
Erkrankungen des Nervensystems	**5 (6,0)**

UE sind mit dem MedDRA-Dictionary (Version 16.1) kodiert.
UE sind alphabetisch nach SOC und PT sortiert.
Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Traten bei einem Patienten mehrere UE auf, wurde nur die schwerste Kategorie berichtet.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.
Quelle: Clinical Study Report AT1001-042 Tabelle 14.3.1.1, 14.3.1.3 [22]

Die meisten UE waren leicht oder moderat. In der ITT-Population wurde für 19 Patienten (22,6 %) ein leichtes UE, 46 Patienten (54,8 %) ein moderates UE und 15 Patienten (17,9 %) ein schweres UE berichtet.

4.3.2.3.3.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind definiert als Ereignisse, die zu einem der folgenden Ergebnisse führt: • Tod • lebensbedrohliches Ereignis • dauerhafte oder erhebliche Behinderung oder Invalidität oder erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen • erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängert einen bestehenden Krankenhausaufenthalt • angeborene Anomalie/Geburtsfehler • wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, aber möglicherweise einen medizinischen oder einen chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht hätte, um eines der anderen oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern • mögliche arzneimittelinduzierte Leberschäden mit Hyperbilirubinämie, definiert als ALT ≥ 3 × Upper limit of normal **(**ULN) und Bilirubin ≥ 2 × ULN (> 35 % direkt) (oder ALT ≥ 3 × ULN und International Normalized Ratio > 1,5, wenn als internationaler normalisierter Quotient gemessen) SUE wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1 kodiert und anhand der System Organ Class (SOC) und des Preferred Terms (PT) zusammengefasst. Patienten, bei denen dasselbe SUE mehrfach auftrat, wurden nur einmal für das entsprechende PT gezählt. SUE wurden über denselben Zeitraum erfasst wie UE (ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Follow-up oder 30 Tage nach der letzten eingenommenen Dosis). Allerdings wurden alle SUE, die als mit der Studienteilnahme zusammenhängend bewertet wurden, ab dem Zeitpunkt, an dem ein Patient der Teilnahme an der Studie zustimmte, bis zu einem etwaigen Nachkontakt erfasst. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE nach SOC und PT ≥5 % Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind definiert als Ereignisse, die zu einem der folgenden Ergebnisse führt: • Tod • lebensbedrohliches Ereignis • erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder verlängert einen bestehenden Krankenhausaufenthalt • Behinderung oder Invalidität • angeborene Anomalie/Geburtsfehler • Andere Ereignisse (bei der Entscheidung, ob eine Meldung in anderen Situationen

Studie	Operationalisierung
	angebracht war, musste ein medizinisches oder wissenschaftliches Urteilsvermögen ausgeübt werden) Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den vorliegenden Studien AT1001-041 und AT1001-042 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt als möglicherweise hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für SUE der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Safety)**
N	85
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	22 (25,9)
Unerwünschte Ereignisse sind mit dem MedDRA-Dictionary (Version 16.1) kodiert. Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.3.1.7 [21]	

In der Studie AT1001-041 wurde für 22 Patienten (25,9 %) mindestens ein SUE berichtet. Von den gemeldeten SUEs wurden keine als im Zusammenhang mit Migalastat stehend berichtet. Es wurden keine SUEs ≥ 5 % in einer SOC berichtet.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für SUE der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe **SOC** PT	**Migalastat** **(ITT-Population)**
N	84
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	26 (31,0)
Herzerkrankungen	**5 (6,0)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**5 (6,0)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**5 (6,0)**
Erkrankungen des Nervensystems	**5 (6,0)**
UE sind mit dem MedDRA-Dictionary (Version 16.1) kodiert. UE sind alphabetisch nach SOC sortiert, und innerhalb jeder SOC wird der PT in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit dargestellt. Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-042. Tabelle 14.3.1.1, 14.3.1.6 [22]	

Insgesamt wurde für 26 Patienten (31,0 %) ein SUE berichtet. Es wurde kein SUE als im Zusammenhang mit Migalastat stehend bewertet. Die am häufigsten gemeldeten SUE (≥ 5 %) in dieser Studie nach SOCs waren Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 6 %). Es wurden keine SUEs ≥ 5 % in einem PT berichtet.

4.3.2.3.3.9 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AT1001-041	Therapieabbrüche aufgrund von UE sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die bei den Patienten zur Beendigung der Einnahme der Studienmedikation führten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang zur erhaltenen Behandlung bestand. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Gesamtrate der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE • Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT Alle Analysen wurden deskriptiv durchgeführt. Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population.
AT1001-042	Siehe Studie AT1001-041 mit Ausnahme: Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den vorliegenden Studien AT1001-041 und AT1001-042 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt als möglicherweise hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studie AT1001-041 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-041**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Safety)**
N	85
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	1 (1,2)
Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-041. Tabelle 14.3.1.1 [21]	

Es trat bei einem Patienten ein Therapieabbruch aufgrund von UE auf.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studie AT1001-042 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**AT1001-042**
Behandlungsgruppe	**Migalastat (ITT-Population)**
N	84
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	1 (1,2)
Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet. Quelle: Clinical Study Report AT1001-042. Tabelle 14.3.1.1 [22]	

Es trat bei einem Patienten ein Therapieabbruch aufgrund von UE auf.

4.3.2.3.3.10 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Für die Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 werden aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-110: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienberichte und sonstige Quellen [Quelle]
AT1001-041	Bichet *et al.* 2021 [51] Hughes *et al.* 2022 [3]	Clinicaltrials.gov: NCT01458119 [52] EU-CTR: 2011-004800-40 [53] ICTRP: NCT01458119 [54]	Studienbericht inklusive Appendices [21] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-225) [46]
AT1001-042	Bichet *et al.* 2021 [51] Hughes *et al.* 2022 [3]	Clinicaltrials.gov: NCT02194985 [55] EU-CTR: 2014-002701-38 [56] ICTRP: NCT02194985 [57]	Studienbericht inklusive Appendices [22]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Migalastat verfügt seit dem 22. Mai 2006 über eine Orphan Drug Designation nach Verordnung 141/2000 EG durch die EMA [58] und ist als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden eingestuft. Nach Überschreitung der 30 Millionen €-Grenze werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie AT1001-012 sowie Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 dargelegt. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3). Studien im Indikationsgebiet Morbus Fabry sind anspruchsvoll, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen erschwerten Rekrutierung von Patienten. Da Symptome in nahezu allen Organsystemen des Körpers auftreten können und aufgrund der unterschiedlichen Schwere der Ausprägungsformen ist die Population der Morbus Fabry-Patienten sehr heterogen.

Bei der Studie AT1001-012 handelt es sich um eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib, in der Migalastat gegenüber ERT in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurde. Die männlichen und weiblichen Patienten, die alle zuvor eine ERT erhalten hatten und eine als *amenable* (Migalastat-sensitive) klassifizierte Mutation aufwiesen, wurden in einem Verhältnis von 1,5:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Die Open-Label-Behandlungsphase der Studie dauerte 18 Monate. Nach Ende der Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnehmen.

Das unverblindete Design der Studie AT1001-012 führte nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, da geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt waren, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten.

Die weiteren supportiv im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten Daten stammen aus den offenen, einarmigen Interventionsstudien AT1001-041 und AT1001-042, welche als Extensionsstudien den Patienten weiterhin Zugang zu Migalastat ermöglichen und Langzeitdaten bis zu 4,5 Jahren generieren sollten. Diese Studien entsprechen der Evidenzklasse Ic. Aufgrund des Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial beider Extensionsstudien insgesamt als hoch einzustufen.

Die im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten Endpunkte sind nach Ansicht von Amicus Therapeutics valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Migalastat wurde die Studie AT1001-012 herangezogen, in der alle Patienten vor Studieneinschluss mindestens 12 Monate mit ERT vorbehandelt waren. Die AT1001-012 war eine randomisierte, offene und aktiv kontrollierte klinische Phase-III-Studie, in der Migalastat gegenüber ERT in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht wurde. Zusätzlich werden die für die Zulassung berücksichtigten Daten aus den offenen, einarmigen Interventionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 berichtet.

Typisch für die Manifestation des Morbus Fabry ist die Beteiligung mehrerer Organsysteme. Speziell verantwortlich für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sind Schäden an Niere, Herz und Gehirn [4]. Daher sind die Nierenfunktion sowie renale, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, auch als Kompositendpunkt, patientenrelevante Endpunkte der Studien. Auch Schmerz, als eines der klassischen Fabry-Symptome ist patientenrelevant und wurde in den Studien erhoben. Des Weiteren wurden Lebensqualität und Sicherheit sowohl vergleichend gegen ERT als auch in den Langzeitstudien untersucht.

In allen Analysen war das Ausmaß des Unterschieds von Migalastat gegenüber ERT gemäß IQWiG Methodik als nicht belegt oder geringfügig einzustufen und ein Zusatznutzen war nicht belegbar.

Nierenfunktion

In Bezug auf die Niere wird bei Fortschreiten des Morbus Fabry zunehmend eine Beeinträchtigung der Leistung festgestellt, weshalb die Filtrationsraten bei unbehandelten Fabry-Patienten deutlich schneller abfallen als bei gesunden Personen. Daher ist die Stabilisierung der Nierenfunktion ein primäres therapeutisches Ziel bei der Behandlung.

Es zeigt sich ein positiver Effekt von Migalastat auf die Nierenfunktion durch eine Stabilisierung der Filtrationsraten der Niere. Die Ergebnisse der Studie AT1001-012 zeigen sowohl für die mGFR $_{Iohexol}$ als auch für die eGFR $_{CKD-EPI}$ eine Vergleichbarkeit von Migalastat gegenüber ERT aufgrund sich vollständig überlappender Konfidenzintervalle. Für die Messung der GFR mittels Iohexol ergaben sich Werte für die Veränderung pro Jahr von -4,35 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,651, 1,056]) für Migalastat und -3,24 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-7,809, 1,334]) für ERT. Der Gruppenunterschied liegt bei -1,12 ml/min/1,73 m² (p = 0,6915, 95 %-KI [-6,740, 4,508]). Auch für die Veränderung der eGFR $_{CKD-EPI}$ pro Jahr gelten die Therapien als vergleichbar. Bei Migalastat-Patienten beträgt die eGFR $_{CKD-EPI}$ -0,40 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-2,272, 1,478]) und unter ERT beträgt sie -1,03 ml/min/1,73 m² (95 %-KI [-3,636, 1,575]). Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich mit 0,63 ml/min/1,73 m² nicht statistisch signifikant voneinander (p = 0,6919, 95 %-KI [-2,566, 3,834]).

Aus den Langzeitstudien geht hervor, dass die Änderung der Nierenfunktion auch über eine Zeit von weiteren 2 Jahren (AT1001-041) bzw. 3 Jahren (AT1001-042) stabil bleibt. In der Studie AT1001-041 lagen der Median bzw. der Mittelwert [95 %-KI] der Änderung pro Jahr für eGFR $_{CKD-EPI}$ bei -0,61 bzw. 1,54 ml/min/1,73 m² [-1,63; 4,71] bei den Patienten mit *amenable* Mutationen. In Studie AT1001-042 betrug der Median bzw. der Mittelwert der jährlichen Änderung für eGFR $_{CKD-EPI}$ -0,4930 bzw. -1,3528 ml/min/1,73 m². Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in der mITT-Population unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt. Der Langzeitverlauf unter Therapie mit Migalastat ist damit vergleichbar zu der natürlichen Abnahme der Nierenfunktion bei gesunden Personen. Durchschnittlich verlieren gesunde Männer im Laufe des Lebens zwischen 20 und 90 Jahren 1 ml/min/1,73 m²/Jahr, wobei die Funktion der Niere mit zunehmendem Alter stärker abnimmt [5]. Ab dem 40. Lebensjahr wird eine Abnahme um 2 ml/min/1,73 m²/Jahr als physiologisch angesehen [6]. Bei unbehandelten Fabry-Patienten ist der Rückgang der Nierenfunktion im Laufe der Zeit mit -2,2 bis -12 ml/min/1,73 m²/Jahr deutlich höher [7-12].

Klinische Ereignisse

In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden wurden für die Studie AT1001-012 kombinierte Endpunkte definiert, die Ereignisse in den am häufigsten betroffenen Organsystemen Herz, Niere und Gehirn sowie Todesfälle umfassen. Hierzu wurden jeweils Patienten mit mindestens einem kardialen, renalen bzw. zerebrovaskulären Ereignis erfasst. Alle Subdomänen des

kombinierten Endpunkts und daher auch die Kombination aller sind patientenrelevant. In der Zusammenfassung zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Migalastat gegenüber der ERT, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (RR: 0,76, 95 %-KI [0,390; 1,480], p = 0,4192). Unter den Migalastat-Patienten hatten 29 % (10/34 Patienten) ein kardiales, renales oder zerebrovaskuläres Ereignis, in der ERT-Gruppe waren es 44 % (8/18 Patienten). Todesfälle sind weder in der Migalastat- noch in der ERT-Gruppe aufgetreten.

In einer *posthoc*-Analyse der Daten von 97 Patienten mit *amenable* Mutationen aus klinischen Phase-III-Studien blieb die Inzidenzrate von Fabry-assoziierten klinischen Ereignissen (Fabry associated clinical events, FACEs) niedrig [3]. Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl für ERT-naive Patienten als auch für ERT-erfahrene Patienten mit einer bis zu 9-jährigen Behandlung mit Migalastat. Zudem konnte in dieser Analyse ebenfalls bestätigt werden, dass die eGFR ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten dieser klinischen Ereignisse ist.

Herzfunktion

Die linksventrikuläre Hypertrophie, ein typisches Kennzeichen der Morbus Fabry-assoziierten Kardiomyopathie, geht einher mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod [13]. Für Patienten der Studie AT1001-012, die schon vor Studienbeginn mindestens 12 Monate mit ERT vorbehandelt waren, zeigte sich ein Vorteil von Migalastat gegenüber ERT: Im Mittel reduzierte sich der linksventrikuläre Masseindex (LVMi) für Patienten in der Migalastat-Gruppe signifikant um -6,10 g/m^2 (95 %-KI [-10,543; -1,667]), während für Patienten der ERT-Gruppe keine signifikante Reduktion gemessen werden konnte (LS MW: 0,2; 95 %-KI [-7,024; 6,591]). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war mit einer LS MD von -5,89 jedoch nicht groß genug, um statistische Signifikanz zu erreichen.

In beiden Langzeitstudien lag der LVMi zu Baseline jeweils höher als zu Studienende, was besonders unter klinischen Aspekten im Vergleich mit unbehandelten Patienten, deren LVMi im natürlichen Erkrankungsverlauf stetig zunimmt, positiv zu bewerten ist [14; 15].

Schmerz

Das Schmerzerleben der Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe der Schweregrad-Komponente des Fragebogens Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) erhoben. Für die Patienten der Studie AT1001-012 kam es sowohl unter Migalastat als auch unter ERT zu keiner signifikanten Veränderung im Schmerzerleben während der Studienzeit. Auch in der Langzeitanwendung von Migalastat war zu erkennen, dass Patienten keine Verschlechterung ihrer Schmerzen erlitten. Die BPI-SF-Werte blieben während der gesamten Studie AT1001-041 weitestgehend konstant. Bei Patienten mit vermehrten Schmerzen zu Baseline wurde im Verlauf der Studie eine Abnahme des BPI-Composite-Scores festgestellt, die zu mehreren Messzeitpunkten statistisch signifikant war.

Lebensqualität

Die Lebensqualität von Morbus Fabry-Patienten wurde mit Hilfe des Short Form-36 Version 2 (SF36v2) erfasst. Vor Studieneinschluss erhielten alle Patienten mindestens 12 Monate ERT und nach 18 Monaten unter Migalastat zeigte sich eine Verbesserung der physischen

Summenskala (Physical Component Summary, PCS) um 0,96 Punkte und im Vergleichsarm unter ERT eine Verschlechterung von -1,92 Punkten im Mittel. Es liegt damit ein statistisch signifikanter Vorteil für Migalastat gegenüber ERT vor (95 %-KI [0,749; 9,297] p = 0,0224). Dieser Effekt zeigte sich anhand des Hedges'g als nicht klinisch relevant (95 %-KI [-0,189; 1,030]). Für die mentale Summenskala (Mental Component Summary, MCS) lag nach 18 Monaten unter Migalastat ebenfalls eine Verbesserung vor (0,08 Punkte) im Vergleich zu einer Verschlechterung unter ERT (-0,41 Punkte). Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen konnte für die MCS jedoch nicht gezeigt werden.

In den Langzeitstudien blieben die Summenskalen weitestgehend stabil, was bei einer progressiven Erkrankung wie dem Morbus Fabry anzeigt, dass die Patienten ihre Lebensqualität unter Migalastat-Behandlung erhalten können.

Sicherheit

Insgesamt zeigt Migalastat ein gutes Sicherheitsprofil. Keiner der untersuchten Endpunkte wies eine statistische Signifikanz für den Vergleich zwischen Migalastat und ERT auf. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat bei 94 % der Patienten unter Migalastat und bei 100 % der Patienten unter ERT auf. Die meisten UE waren mild bis moderat in ihrer Ausprägung. Schwere UE wurden bei 3 Patienten (9 %) unter Migalastat und bei 2 Patienten (11 %) unter ERT beobachtet. Bei 7 Patienten (21 %) der Migalastat-Gruppe und bei 7 Patienten der ERT-Gruppe (39 %) traten schwerwiegende UE (SUE) auf. In der Studie AT1001-12 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Auf Ebene der Auswertungen der UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zeigten sich weder auf SOC- noch auf PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Langzeitstudien bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Migalastat und weisen auf keine neuen Sicherheitssignale hin.

Fazit

Über die Studien hinweg zeigen sich sowohl wirkungsspezifische als auch anwendungsbedingte patientenrelevante Vorteile einer Migalastat-Therapie. Obwohl Migalastat einen Vorteil gegenüber der ERT in der Lebensqualität zeigt, kann für diesen statistisch signifikanten Effekt keine klinische Relevanz belegt werden. Dem natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry kann mit Migalastat wirksam Einhalt geboten werden, was sich über die Stabilisierung der Nierenfunktion sowie die Reduktion des LVMi zeigt. Mit Morbus Fabry assoziierte klinische Ereignisse zeigten sich seltener unter Migalastat als unter ERT und waren auch in der Langzeitanwendung von niedriger Inzidenz. Gegenüber einer Therapie mit ERT besitzt Migalastat den Vorteil der oralen Verabreichung, womit eine lebenslange Infusionstherapie mit ihren assoziierten infusionsbedingten Reaktionen bzw. Infektionen sowie diversen Einschränkungen des Alltags vermieden werden können. Aufgrund des guten Verteilungsvolumens kann Migalastat in verschiedenen von der Fabry-Erkrankung beeinträchtigten Organsystemen seine Wirkung entfalten. Hingegen wird die ERT überwiegend in der Leber und der Milz aufgenommen und passiert nicht die Blut-Hirnschranke [59].

In der Gesamtheit der vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ERT) wird das Ausmaß des Zusatznutzens für Migalastat als nicht belegt angesehen.

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der mITT-Population der RCT AT1001-012 sowie der Langzeitstudien AT1001-041 und AT1001-042

Dimension Endpunkt	**Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens**
Mortalität	In der Studie AT1001-012 traten keine Todesfälle auf.	Es traten zwei Todesfälle in der Studie AT1001-041 und keine Todesfälle in Studie AT1001-042 auf.	nicht belegbar
Morbidität			
Änderung der Nierenfunktion			
mGFR $_{Iohexol}$	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -4,35 (1,638) vs. -3,24 (2,271) LS MD: -1,12 [-6,740; 4,508]; p = 0,6915 Hedges' g: -0,25 [-0,820; 0,327]	Nicht erhoben	nicht belegbar
eGFR $_{CKD-EPI}$	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -0,40 (0,932) vs. -1,03 (1,294) LS MD: 0,63 [-2,566; 3,834]; p = 0,6919 Hedges' g: 0,15 [-0,419; 0,725]	Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in beiden Studienpopulationen unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt.	nicht belegbar
eGFR $_{MDRD}$	34/34 (100) vs. 18/18 (100) LS MW (SE): -1,51 (0,951) vs. -1,53 (1,323) LS MD: 0,02 [-3,260; 3,297]; p = 0,9909 Hedges' g: 0,03 [-0,536; 0,606]	Das Ergebnis zeigt, dass die Nierenfunktion in beiden Studienpopulationen unter der Behandlung mit Migalastat stabil bleibt.	nicht belegbar
Klinischer Kompositendpunkt aus renalen, kardialen, zerebrovaskulären Ereignissen			
Gesamt	10/34 (29) vs. 8/18 (44) RR: 0,76 [0,390; 1,480]; p = 0,4192	In einer *posthoc*-Analyse der Daten von 97 Patienten mit *amenable* Mutationen aus klinischen Phase-III-Studien blieb die Inzidenzrate von Fabry-assoziierten klinischen Ereignissen (Fabry associated clinical events, FACEs) niedrig [3].	nicht belegbar
Renal	8/34 (24) vs. 6/18 (33) RR: 0,84 [0,387; 1,833]; p = 0,6649		nicht belegbar
Kardial	2/34 (6) vs. 3/18 (17) RR: 0,39 [0,079; 1,957]; p = 0,2537		nicht belegbar
Zerebrovaskulär	0/34 (0) vs. 1/18 (6) RR: 0,38 [0,070; 2,057]; p = 0,2610		nicht belegbar

Dimension Endpunkt	**Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens**
ECHO-Untersuchungen (LVMi)	31/33 (94) vs. 13/16 (81) LS MW (SE): -6,10 (2,192) vs. -0,22 (3,363) LS MD: -5,89 [-13,956; 2,180]; p = 0,1478 Hedges' g: -0,35 [-0,998; 0,306]	Der LVMi blieb in beiden Studien während der gesamten Studienzeit weitestgehend konstant.	nicht belegbar
BPI-SF			
Composite Score	34/34 (100) vs. 17/17 (100) LS MW (SE): 0,01 (0,299) vs. 0,07 (0,421) LS MD: -0,06 [-1,105; 0,981]; p = 0,9054 Hedges' g: 0,18 [-0,405; 0,762]	In der Studie AT1001-41 blieben die BPI-SF-Werte während der gesamten Studie weitestgehend konstant. In AT1001-042 nicht erhoben.	nicht belegbar
Verbesserung um MID von 15 %	8/34 (24) vs. 3/18 (17) RR: 1,51 [0,440; 5,162]; p = 0,5139	Nicht berechnet	nicht belegbar
Verschlechterung um MID von 15 %	9/34 (26) vs. 5/18 (28) RR: 0,90 [0,349; 2,329]; p = 0,8315	Nicht berechnet	nicht belegbar
Lebensqualität			
SF-36v2			
SF-36v2 PCS	31/34 (91) vs. 16/16 (100) LS MW (SE): 1,67 (1,208) vs. -3,35 (1,674) LS MD: 5,02 [0,749; 9,297]; **p = 0,0224** Hedges' g: 0,42 [-0,189; 1,030]	In beiden Studien blieb die Veränderung der PCS von Baseline bis zum Studienende stabil.	nicht belegbar
Verbesserung um MID von 15 % des SF-36v2 PCS	3/34 (9) vs. 2/18 (11) RR: 0,95 [0,189; 4,784]; p = 0,9514	Nicht berechnet	nicht belegbar
Verschlechterung um MID von 15 % des SF-36v2 PCS	2/34 (6) vs. 2/18 (11) RR: 0,57 [0,092; 3,473] p = 0,5379	Nicht berechnet	nicht belegbar
SF-36v2 MCS	31/34 (91) vs. 16/16 (100) LS MW (SE): -0,04 (1,564) vs. -0,01 (2,206) LS MD: -0,02 [-5,477; 5,430]; p = 0,9931 Hedges' g: 0,06 [-0,548; 0,659]	In beiden Studien blieb die Veränderung der MCS vom Baseline- bis zum Studienende weitestgehend stabil.	nicht belegbar
Verbesserung um	4/34 (12) vs. 2/18 (11)	Nicht berechnet	nicht belegbar

Dimension Endpunkt	**Relevanter Ereignisanteil von Studie AT1001-012 Migalastat (N = 34) vs. ERT (N = 18), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ergebnisse der Studien AT1001-41 und AT1001-042**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens**
MID von 15 % des SF-36v2 MCS	RR: 1,11 [0,203; 6,080]; p = 0,9041		
Verschlechterung um MID von 15 % des SF-36v2	6/34 (18) vs. 4/18 (22) RR: 0,75 [0,265; 2,126]; p = 0,5895	Nicht berechnet	nicht belegbar
Sicherheit			
Gesamtrate UE (≥ 1 UE)	32/34 (94) vs. 18/18 (100) RR: 0,98 [0,825; 1,171]; p = 0,8476	Für 74 Patienten (87,1 %) in Studie AT1001-41 und 80 Patienten (95,2 %) in Studie AT1001-42 wurde mindestens ein UE innerhalb des Studienzeitraumes gemeldet.	ergänzend dargestellt
Gesamtrate UE mild moderat schwer	 31/34 (91) vs. 17/18 (94) RR: 0,97 [0,807; 1,159]; p = 0,7175 21/34 (62) vs. 12/18 (67) RR: 0,95 [0,638; 1,415]; p = 0,8020 3/34 (9) vs. 2/18 (11) RR: 0,77 [0,165; 3,642]; p = 0,7467	In Studie AT1001-41 und AT1001-42 waren die meisten UEs leicht (25,9 % bzw. 22,6 %) oder moderat (47,1 % bzw. 54,8 %).	nicht belegbar
Gesamtrate SUE	7/34 (21) vs. 7/18 (39) RR: 0,59 [0,258; 1,342]; p = 0,2073	Für 22 Patienten (25,9 %) in Studie AT1001-41 und 26 Patienten (31,0 %) in Studie AT1001-42 wurde mindestens ein SUE innerhalb des Studienzeitraumes gemeldet.	nicht belegbar
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund UE	In Studie AT1001-12 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.	In beiden Studien wurde je ein Therapieabbruch aufgrund von UE gemeldet.	nicht belegbar
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.			

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-GAL A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen	nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden supportiv zu den Ergebnissen der 18-monatigen, randomisierten, kontrollierten Studie AT1001-012 Langzeitdaten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit der einarmigen Extensionsstudien AT1001-041 und AT1001-042 präsentiert.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2022. Allgemeine Methoden, Version 6.1; Stand: 24.01.2022.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 20. April 2023, in Kraft getreten am 22. Juli 2023.

3. Hughes, D. A., Bichet, D. G., Giugliani, R., Hopkin, R. J., Krusinska, E., Nicholls, K., Olivotto, I., Feldt-Rasmussen, U., Sakai, N., Skuban, N., Sunder-Plassmann, G., Torra, R. & Wilcox, W. R. 2022. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes. *Journal of medical genetics*.

4. Germain, D. P. 2010. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases,* 5**,** 1-49.

5. Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T. & Levey, A. S. 2006. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine,* 354**,** 2473-83.

6. Weckmann, G., Chenot, J. & Stracke, S. 2022. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis: S3 Leitlinie.

7. Branton, M. H., Schiffmann, R., Sabnis, S. G., Murray, G. J., Quirk, J. M., Altarescu, G., Goldfarb, L., Brady, R. O., Balow, J. E., Austin Iii, H. A. & Kopp, J. B. 2002. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine,* 81**,** 122-38.

8. Eng, C. M., Banikazemi, M., Gordon, R. E., Goldman, M., Phelps, R., Kim, L., Gass, A., Winston, J., Dikman, S., Fallon, J. T., Brodie, S., Stacy, C. B., Mehta, D., Parsons, R., Norton, K., O'Callaghan, M. & Desnick, R. J. 2001. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *American journal of human genetics,* 68**,** 711-22.

9. Schiffmann, R., Kopp, J. B., Austin, H. A., 3rd, Sabnis, S., Moore, D. F., Weibel, T., Balow, J. E. & Brady, R. O. 2001. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama,* 285**,** 2743-9.

10. Schiffmann, R., Warnock, D. G., Banikazemi, M., Bultas, J., Linthorst, G. E., Packman, S., Sorensen, S. A., Wilcox, W. R. & Desnick, R. J. 2009. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*

European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 24**,** 2102-11.

11. Wanner, C., Oliveira, J. P., Ortiz, A., Mauer, M., Germain, D. P., Linthorst, G. E., Serra, A. L., Maródi, L., Mignani, R., Cianciaruso, B., Vujkovac, B., Lemay, R., Beitner-Johnson, D., Waldek, S. & Warnock, D. G. 2010. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN,* 5**,** 2220-8.

12. West, M., Nicholls, K., Mehta, A., Clarke, J. T., Steiner, R., Beck, M., Barshop, B. A., Rhead, W., Mensah, R., Ries, M. & Schiffmann, R. 2009. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 20**,** 1132-9.

13. Patel, M. R., Cecchi, F., Cizmarik, M., Kantola, I., Linhart, A., Nicholls, K., Strotmann, J., Tallaj, J., Tran, T. C. & West, M. L. 2011. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Journal of the American College of Cardiology,* 57**,** 1093-9.

14. Germain, D. P., Weidemann, F., Abiose, A., Patel, M. R., Cizmarik, M., Cole, J. A., Beitner-Johnson, D., Benistan, K., Cabrera, G., Charrow, J., Kantola, I., Linhart, A., Nicholls, K., Niemann, M., Scott, C. R., Sims, K., Waldek, S., Warnock, D. G. & Strotmann, J. 2013. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics,* 15**,** 958-65.

15. Rombach, S. M., Smid, B. E., Linthorst, G. E., Dijkgraaf, M. G. W. & Hollak, C. E. M. 2014. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of inherited metabolic disease,* 37**,** 341-52.

16. Amicus Therapeutics Europe Limited Fachinformation Migalastat - Galafold 123 mg Hartkapseln - Stand April 2023.

17. Amicus Therapeutics 2015. CTD 2-5 Clinical Overview.

18. Üçeyler N. et al. 2022. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

19. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.

20. Amicus Therapeutics 2015. Interim Clinical Study Report AT1001-012

21. Amicus Therapeutics 2017. Clinical Study Report AT1001-041: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects With Fabry Disease.

22. Amicus Therapeutics 2020. Clinical Study Report AT1001-042: An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease.

23. Benjamin, E. R., Della Valle, M. C., Wu, X., Katz, E., Pruthi, F., Bond, S., Bronfin, B., Williams, H., Yu, J. & Bichet, D. G. 2017. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genetics in Medicine,* 19**,** 430-8.

24. KDIGO 2013. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements,* 3.

25. Wagner, M., Krämer, J., Blohm, E., Vergho, D., Weidemann, F., Breunig, F. & Wanner, C. 2014. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC nephrology,* 15**,** 1-8.

26. Cardiocore 2014. ECHO Study Manual *Protocol: AT1001-012.*

27. Mehta, A., Clarke, J. T., Giugliani, R., Elliott, P., Linhart, A., Beck, M. & Sunder-Plassmann, G. 2009. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS–Fabry Outcome Survey. *Journal of medical genetics,* 46**,** 548-52.

28. Waldek, S., Patel, M. R., Banikazemi, M., Lemay, R. & Lee, P. 2009. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genetics in Medicine,* 11**,** 790-6.

29. Kampmann, C., Linhart, A., Devereux, R. B. & Schiffmann, R. 2009. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clinical therapeutics,* 31**,** 1966-76.

30. Ruilope, L. M. & Schmieder, R. E. 2008. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *American journal of hypertension,* 21**,** 500-8.

31. Cleeland, C. & Ryan, K. 1994. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals, academy of medicine, Singapore*.

32. Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R. D., Stucki, G., Allen, R. R. & Bellamy, N. 2005. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain,* 113**,** 9-19.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Migalastat.

34. Frendl, D. M. & Ware Jr, J. E. 2014. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. *Medical care*, 439-45.

35. Ware, J. E. 2007. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey*, Quality Metric.

36. Gold, K. F., Pastores, G. M., Botteman, M. F., Yeh, J. M., Sweeney, S., Aliski, W. & Pashos, C. L. 2002. Quality of life of patients with Fabry disease. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation,* 11, 317-27.

37. Miners, A., Holmes, A., Sherr, L., Jenkinson, C. & MacDermot, K. 2002. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Quality of life research,* 11, 127-33.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Migalastat.

39. Feldt-Rasmussen, U., Hughes, D., Sunder-Plassmann, G., Shankar, S., Nedd, K., Olivotto, I., Ortiz, D., Ohashi, T., Hamazaki, T., Skuban, N., Yu, J., Barth, J. A. & Nicholls, K. 2020. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Molecular genetics and metabolism,* 131, 219-28.

40. Hughes, D. A., Nicholls, K., Shankar, S. P., Sunder-Plassmann, G., Koeller, D., Nedd, K., Vockley, G., Hamazaki, T., Lachmann, R., Ohashi, T., Olivotto, I., Sakai, N., Deegan, P., Dimmock, D., Eyskens, F., Germain, D. P., Goker-Alpan, O., Hachulla, E., Jovanovic, A., Lourenco, C. M., Narita, I., Thomas, M., Wilcox, W. R., Bichet, D. G., Schiffmann, R., Ludington, E., Viereck, C., Kirk, J., Yu, J., Johnson, F., Boudes, P., Benjamin, E. R., Lockhart, D. J., Barlow, C., Skuban, N., Castelli, J. P., Barth, J. & Feldt-Rasmussen, U. 2017. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of medical genetics,* 54, 288-96.

41. Hughes, D. A., Nicholls, K., Sunder-Plassmann, G., Jovanovic, A., Feldt-Rasmussen, U., Schiffmann, R., Giugliani, R., Jain, V., Viereck, C., Castelli, J. P., Skuban, N., Barth, J. A. & Bichet, D. G. 2019. Safety of switching to Migalastat from enzyme replacement therapy in Fabry disease: Experience from the Phase 3 ATTRACT study. *American journal of medical genetics. Part A,* 179, 1069-73.

42. Narita, I., Ohashi, T., Sakai, N., Hamazaki, T., Skuban, N., Castelli, J. P., Lagast, H. & Barth, J. A. 2020. Efficacy and safety of migalastat in a Japanese population: a subgroup analysis of the ATTRACT study. *Clinical and experimental nephrology,* 24, 157-66.

43. clinicaltrials.gov Registereintrag 2010. Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease - NCT01218659. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218659.

44. EU-CTR Registereintrag 2012. The ATTRACT Study is a phase 3 clinical study that will measure the effectiveness and safety of a new investigational medication, when compared to Enzyme Replacement Therapy, for the treatment of patients with Fabry disease - 2010-022636-37. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022636-37/DE.

45. ICTRP Registereintrag 2010. Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01218659.

46. Amicus Therapeutics 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Migalastat Modul 4A.

47. Beck, M., Ramaswami, U., Hernberg-Ståhl, E., Hughes, D. A., Kampmann, C., Mehta, A. B., Nicholls, K., Niu, D. M., Pintos-Morell, G., Reisin, R., West, M. L., Schenk, J., Anagnostopoulou, C., Botha, J. & Giugliani, R. 2022. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis,* 17**,** 238.

48. Mehta, A., Ricci, R., Widmer, U., Dehout, F., Garcia de Lorenzo, A., Kampmann, C., Linhart, A., Sunder-Plassmann, G., Ries, M. & Beck, M. 2004. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation,* 34**,** 236-42.

49. Lenders, M., Hennermann, J. B., Kurschat, C., Rolfs, A., Canaan-Kühl, S., Sommer, C., Üçeyler, N., Kampmann, C., Karabul, N., Giese, A. K., Duning, T., Stypmann, J., Krämer, J., Weidemann, F., Brand, S. M., Wanner, C. & Brand, E. 2016. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis,* 11**,** 88.

50. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T. & Coresh, J. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine,* 150**,** 604-12.

51. Bichet, D. G., Torra, R., Wallace, E., Hughes, D., Giugliani, R., Skuban, N., Krusinska, E., Feldt-Rasmussen, U., Schiffmann, R. & Nicholls, K. 2021. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism reports,* 28**,** 100786.

52. clinicaltrials.gov Registereintrag 2011. Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat (AT1001-041) - NCT01458119. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01458119.

53. EU-CTR Registereintrag 2011. An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease - 2011-004800-40. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004800-40/GB.

54. ICTRP Registereintrag 2011. An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects With Fabry Disease - NCT01458119. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458119.

55. clinicaltrials.gov Registereintrag 2014. Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease - NCT02194985. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194985.

56. EU-CTR Registereintrag 2014. An Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in subjects with Fabry Disease - 2014-002701-38. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002701-38/AT.

57. ICTRP Registereintrag 2014. An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects With Fabry Disease - NCT02194985. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194985.

58. European Medicines Agency (EMA) 2014. Public summary of opinion on orphan designation. .

59. Wu, Y. S., Khanna, R., Schmith, V., Lun, Y., Shen, J. S., Garcia, A., Dungan, L., Perry, A., Martin, L., Tsai, P. C., Hamler, R., Das, A. M., Schiffmann, R. & Johnson, F. K. 2021. Migalastat Tissue Distribution: Extrapolation From Mice to Humans Using Pharmacokinetic Modeling and Comparison With Agalsidase Beta Tissue Distribution in Mice. *Clinical pharmacology in drug development,* 10**,** 1075-88.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	15.05.2023
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Einschränkung

Zeile	Suche	Treffer
#1	"Fabry Disease"[Mesh] OR fabry[tiab]	9902
#2	migalastat[tiab] OR galafold[tiab] OR AT1001[tiab] OR migalastat [Supplementary Concept] OR GR181413A[tiab]	220
#3	#1 AND #2	145

Datenbankname	Cochrane Library
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	15.05.2023
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]

Zeile	Suche	Treffer
#1	fabry:ti,ab,kw	261
#2	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	118
#3	#1 OR #2	261
#4	migalastat:ti,ab,kw OR galafold:ti,ab,kw OR AT1001:ti,ab,kw OR GR181413A:ti,ab,kw	62
#5	#3 AND #4	60
#6	#3 AND #4 [Trials]	60

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	EMBASE
Datum der Suche	15.05.2023
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Einschränkung

Zeile	Suche	Treffer
#1	fabry:ti,ab,kw	10493
#2	'Fabry disease'/exp	9195
#3	#1 OR #2	12298
#4	migalastat:ti,ab,kw OR galafold:ti,ab,kw OR AT1001:ti,ab,kw OR GR181413A:ti,ab,kw	290
#5	#3 AND #4	242
#6	#3 AND #4 AND [embase]/lim	239

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suche wie für A1 verwendet.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.05.2023
Suchstrategie	Intervention: migalastat OR galafold OR AT1001 OR GR181413A Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	35

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.05.2023
Suchstrategie	migalastat OR galafold OR AT1001 OR GR181413A
Treffer	13

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	15.05.2023
Suchstrategie	migalastat OR galafold OR AT1001 OR GR181413A
Treffer	75 Einträge für 39 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suche wie für B1 verwendet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Germain, D. P. *et al.* 2016. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *The New England journal of medicine,* 375**,** 545-55.	A6 - Studiendauer

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
ClinicalTrials.gov					
1	Nct04020055	A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variant and Renal Disease	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04020055	A1 - Patientenpopulation
2	Nct04049760	Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged >12 Years) With Fabry Disease	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049760	A5 - Studiendesign
3	Nct03500094	Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500094	A5 - Studiendesign
4	Nct02194985	Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194985	A5 - Studiendesign
5	Nct02082327	A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082327	A1 - Patientenpopulation

		Given Intravenously to Healthy Volunteers			
6	Nct01489995	Migalastat Food Effect Study	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489995	A1 - Patientenpopulation
7	Nct01196871	Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Participants With Fabry Disease	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196871	A6 - Studiendauer
8	Nct01218659	Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218659	eingeschlossen
9	Nct01730482	A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014)	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730482	A1 - Patientenpopulation
10	Nct01853852	A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853852	A1 - Patientenpopulation
11	Nct01458119	Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458119	A5 - Studiendesign
12	Nct01730469	Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730469	A1 - Patientenpopulation

13	Nct00925301	Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925301	A3 - Vergleichstherapie
14	Nct00526071	Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526071	A5 - Studiendesign
15	Nct00214500	A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214500	A5 - Studiendesign
16	Nct00283933	A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283933	A5 - Studiendesign
17	Nct00283959	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283959	A6 - Studiendauer
18	Nct00304512	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304512	A6 - Studiendauer
19	Nct03832452	A Study in Healthy Subjects to Investigate Whether Administration of Lucerastat Can Affect Normal Heart Function	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832452	A1 - Patientenpopulation

20	Nct03380455	Effect of Cimetidine on the Pharmacokinetics of Lucerastat in Healthy Subjects	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380455	A1 - Patientenpopulation
21	Nct03425539	Efficacy and Safety of Lucerastat Oral Monotherapy in Adult Subjects With Fabry Disease	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425539	A2 - Intervention
22	Nct03737214	A Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lucerastat in Adult Subjects With Fabry Disease	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737214	A2 - Intervention
23	Nct02930655	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Lucerastat in Subjects With Fabry Disease	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930655	A2 - Intervention
24	Nct05022303	AT1001 for the Treatment of COVID-19 Related MIS-C	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022303	A1 - Patientenpopulation
25	Nct05280548	A Study to Evaluate the Effect of Venglustat Tablets on Left Ventricular Mass Index in Male and Female Adult Participants With Fabry Disease	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05280548	A2 - Intervention
26	Nct02944474	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Lucerastat (CDP923) After Multiple Dosing in Healthy Subjects	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944474	A1 - Patientenpopulation
27	Nct02944487	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Lucerastat (OGT 923) in Healthy Subjects	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944487	A1 - Patientenpopulation
28	Nct01396213	A Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396213	A1 - Patientenpopulation

		Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease			
29	Nct00889473	Study of the Efficacy of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889473	A1 - Patientenpopulation
30	Nct00620451	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects With Active Celiac Disease	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620451	A1 - Patientenpopulation
31	Nct00492960	Study to Assess the Efficacy of Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492960	A1 - Patientenpopulation
32	Nct00362856	Safety and Tolerability Study of Larazotide Acetate in Celiac Disease Subjects	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362856	A1 - Patientenpopulation
33	Nct00386490	Safety of Larazotide Acetate in Healthy Volunteers	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386490	A1 - Patientenpopulation
34	Nct00386165	Safety Study of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386165	A1 - Patientenpopulation
35	Nct05747534	AT1001 for the Treatment of Long COVID	2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05747534	A1 - Patientenpopulation
EU-CTR					
1	2021-002320-20	A randomized, open-label, parallel-group, 18-month Phase 3 study to evaluate the effect of venglustat compared with usual standard of care on left ventricular mass index in participants with Fabry	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
2	2019-000065-20	A randomized, open-label, active comparator, 2-arm, prospective study to assess the	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000065-20	A2 - Intervention

		glycosphingolipid clearance and clinical effects of switching to agalsidase beta (Fabrazyme®) versus continuing on migalastat (Galafold®) in male patients with classic Fabry disease			
3	2019-000222-21	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	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000222-21	A5 - Studiendesign
4	2017-000146-21	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	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000146-21	A5 - Studiendesign
5	2018-001133-40	An Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Migalastat HCl in Fabry Subjects with Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001133-40	A1 - Patientenpopulation
6	2014-002701-38	An Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002701-38	A5 - Studiendesign

		subjects with Fabry Disease			
7	2011-004800-40	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004800-40	A5 - Studiendesign
8	2010-022636-37	A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of At1001 and Enzyme Replacement Therapy (Ert) in Patients with Fabry Disease and At1001-Responsive Gla Mutations, Who Were Previously treated with ERT	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022636-37	eingeschlossen
9	2010-022709-16	An Open-Label Phase 2a Study to Investigate Drug-Drug Interactions between At1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Subjects with Fabry Disease	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022709-16	A6 - Studiendauer
10	2009-013459-31	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacodynamics of At1001 in Patients with Fabry Disease and At1001-Responsive Gla Mutations	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013459-31	A3 - Vergleichstherapie
11	2007-001838-13	Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu	A5 - Studiendesign

		Tolerability and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease		dract_number:2007-001838-13	
12	2006-000181-36	A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000181-36	A6 - Studiendauer
13	2005-004384-33	A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004384-33	A5 - Studiendesign
ICTRP					
1	Euctr2007-001838-13-Gb	Long-term safety study of AT1001 in people with Fabry disease	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001838-13	A5 - Studiendesign
2	Euctr2006-000181-36-Gb	A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease - Phase 2 Study of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000181-36	A6 - Studiendauer
3	Nct04639999	Impact of Migalastat Therapy on Cardiac Function in patients With Fabry's Cardiomyopathy (MIRACRE-Fabry Trial)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639999	A1 - Patientenpopulation

4	Nct03683966	Migalastat Therapy Adherence Among FABRY Patients: A Prospective Multicentral Observational Study	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03683966	A5 - Studiendesign
5	Nct03135197	German Observational Multicenter Study of Patients With Fabry Disease Under Chaperone Therapy With Migalastat-HCl.	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135197	A5 - Studiendesign
6	JPRN-jRCT2071220022	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2022	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071220022	A2 - Intervention
7	Euctr2021-002320-20-No	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
8	Euctr2021-002320-20-It	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
9	Euctr2021-002320-20-Dk	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
10	Euctr2021-002320-20-Es	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention

		participants with Fabry disease			
11	Euctr2019-000065-20-No	To assess the glycosphingolipid clearance and clinical effects of switching to agalsidase beta (Fabrazyme®) versus continuing on migalastat (Galafold®) in male patients with classic Fabry disease	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000065-20	A2 - Intervention
12	Nct03838237	Effect of Migalastat on Cardiac Involvement in Fabry Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03838237	A5 - Studiendesign
13	Nct03949920	A Study of Migalastat in Fabry Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03949920	A5 - Studiendesign
14	Nct05022303	AT1001 for the Treatment of COVID-19 Related MIS-C	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022303	A1 - Patientenpopulation
15	Nct00620451	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects With Active Celiac Disease	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00620451	A1 - Patientenpopulation
16	Nct04020055	A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variant and Renal Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04020055	A1 - Patientenpopulation
17	Nct04049760	Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged > 12 Years) With Fabry Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04049760	A5 - Studiendesign
18	Nct04252066	A Global Prospective Observational Study of Women With Fabry Disease and Their Infants During	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252066	A1 - Patientenpopulation

		Pregnancy and Breastfeeding			
19	Nct03500094	Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to < 18 Years)	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03500094	A5 - Studiendesign
20	Nct02082327	A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082327	A1 - Patientenpopulation
21	Nct02194985	Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194985	A5 - Studiendesign
22	Nct01730469	Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730469	A1 - Patientenpopulation
23	Nct01730482	A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014)	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730482	A1 - Patientenpopulation
24	Nct01489995	Migalastat Food Effect Study	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489995	A1 - Patientenpopulation
25	Nct01458119	Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01458119	A5 - Studiendesign
26	Nct01853852	A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01853852	A1 - Patientenpopulation

		Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects			
27	Nct01476163	Physician Initiated Expanded Access Request for Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01476163	A5 - Studiendesign
28	Nct01196871	Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Participants With Fabry Disease	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01196871	A6 - Studiendauer
29	Nct01218659	Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01218659	eingeschlossen
30	Nct00925301	Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00925301	A3 - Vergleichstherapie
31	Euctr2008-000415-14-Es	Ensayo de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para el tratamiento de la enfermedad celíaca activa con AT-1001	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000415-14	A3 - Vergleichstherapie
32	Nct00526071	Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00526071	A5 - Studiendesign
33	Nct00283959	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283959	A6 - Studiendauer

		(Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease			
34	Nct00283933	A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283933	A5 - Studiendesign
35	Nct00304512	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00304512	A6 - Studiendauer
36	Nct00214500	A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00214500	A5 - Studiendesign
37	Euctr2005-004384-33-Gb	A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease - Phase 2 study of AT1001 in Fabry Disease	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004384-33	A5 - Studiendesign
38	Nct04602364	French Prospective, Observational Cohort Study of Patients With Fabry Disease Treated With Migalastat	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602364	A5 - Studiendesign
39	Nct05747534	AT1001 for the Treatment of Long COVID	2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05747534	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct04020055	A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variant and Renal Disease	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04020055	A1 - Patientenpopulation
2	Nct04049760	Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged >12 Years) With Fabry Disease	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049760	A8 - Studienstatus
3	Nct03500094	Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to <18 Years)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500094	A6 - Studiendauer
4	Nct02194985	Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194985	eingeschlossen
5	Nct02082327	A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082327	A1 - Patientenpopulation
6	Nct01489995	Migalastat Food Effect Study	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489995	A1 - Patientenpopulation
7	Nct01196871	Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196871	A6 - Studiendauer

		Hydrochloride) and Agalsidase in Participants With Fabry Disease			
8	Nct01218659	Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218659	A6 - Studiendauer
9	Nct01730482	A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014)	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730482	A1 - Patientenpopulation
10	Nct01853852	A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853852	A1 - Patientenpopulation
11	Nct01458119	Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458119	eingeschlossen
12	Nct01730469	Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730469	A1 - Patientenpopulation
13	Nct00925301	Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925301	A6 - Studiendauer
14	Nct00526071	Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526071	A2 - Intervention

		Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study			
15	Nct00214500	A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214500	A2 - Intervention
16	Nct00283933	A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283933	A6 - Studiendauer
17	Nct00283959	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283959	A6 - Studiendauer
18	Nct00304512	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304512	A6 - Studiendauer
19	Nct03832452	A Study in Healthy Subjects to Investigate Whether Administration of Lucerastat Can Affect Normal Heart Function	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832452	A1 - Patientenpopulation
20	Nct03380455	Effect of Cimetidine on the Pharmacokinetics of Lucerastat in Healthy Subjects	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380455	A1 - Patientenpopulation
21	Nct03425539	Efficacy and Safety of Lucerastat Oral Monotherapy in Adult Subjects With Fabry Disease	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425539	A2 - Intervention

22	Nct03737214	A Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lucerastat in Adult Subjects With Fabry Disease	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737214	A2 - Intervention
23	Nct02930655	A Study to Assess the Safety and Tolerability of Lucerastat in Subjects With Fabry Disease	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930655	A2 - Intervention
24	Nct05022303	AT1001 for the Treatment of COVID-19 Related MIS-C	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022303	A1 - Patientenpopulation
25	Nct05280548	A Study to Evaluate the Effect of Venglustat Tablets on Left Ventricular Mass Index in Male and Female Adult Participants With Fabry Disease	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05280548	A2 - Intervention
26	Nct02944474	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Lucerastat (CDP923) After Multiple Dosing in Healthy Subjects	2003	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944474	A1 - Patientenpopulation
27	Nct02944487	A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Lucerastat (OGT 923) in Healthy Subjects	2002	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944487	A1 - Patientenpopulation
28	Nct01396213	A Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396213	A1 - Patientenpopulation
29	Nct00889473	Study of the Efficacy of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889473	A1 - Patientenpopulation
30	Nct00620451	Randomized, Double-Blind,	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620451	A1 - Patientenpopulation

		Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects With Active Celiac Disease			
31	Nct00492960	Study to Assess the Efficacy of Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease	2007	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492960	A1 - Patientenpopulation
32	Nct00362856	Safety and Tolerability Study of Larazotide Acetate in Celiac Disease Subjects	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00362856	A1 - Patientenpopulation
33	Nct00386490	Safety of Larazotide Acetate in Healthy Volunteers	2006	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386490	A1 - Patientenpopulation
34	Nct00386165	Safety Study of Larazotide Acetate to Treat Celiac Disease	2005	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386165	A1 - Patientenpopulation
35	Nct05747534	AT1001 for the Treatment of Long COVID	2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05747534	A1 - Patientenpopulation
EU-CTR					
1	2021-002320-20	A randomized, open-label, parallel-group, 18-month Phase 3 study to evaluate the effect of venglustat compared with usual standard of care on left ventricular mass index in participants with Fabry	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
2	2019-000065-20	A randomized, open-label, active comparator, 2-arm, prospective study to assess the glycosphingolipid clearance and clinical effects of switching to agalsidase beta (Fabrazyme®) versus continuing on migalastat (Galafold®) in male	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000065-20	A2 - Intervention

		patients with classic Fabry disease			
3	2019-000222-21	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	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000222-21	A8 - Studienstatus
4	2017-000146-21	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	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000146-21	A6 - Studiendauer
5	2018-001133-40	An Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Migalastat HCl in Fabry Subjects with Amenable GLA Variants and Severe Renal Impairment	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001133-40	A1 - Patientenpopulation
6	2014-002701-38	An Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in subjects with Fabry Disease	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002701-38	eingeschlossen
7	2011-004800-40	An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004800-40	eingeschlossen

		Monotherapy in Subjects with Fabry Disease			
8	2010-022636-37	A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of At1001 and Enzyme Replacement Therapy (Ert) in Patients with Fabry Disease and At1001-Responsive Gla Mutations, Who Were Previously treated with ERT	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022636-37	A6 - Studiendauer
9	2010-022709-16	An Open-Label Phase 2a Study to Investigate Drug-Drug Interactions between At1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Subjects with Fabry Disease	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022709-16	A6 - Studiendauer
10	2009-013459-31	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacodynamics of At1001 in Patients with Fabry Disease and At1001-Responsive Gla Mutations	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013459-31	A6 - Studiendauer
11	2007-001838-13	Open Label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety Tolerability and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001838-13	A2 - Intervention
12	2006-000181-36	A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu	A6 - Studiendauer

		Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease		dract_number:2006-000181-36	
13	2005-004384-33	A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004384-33	A6 - Studiendauer
ICTRP					
1	Euctr2007-001838-13-Gb	Long-term safety study of AT1001 in people with Fabry disease	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001838-13	A2 - Intervention
2	Euctr2006-000181-36-Gb	A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Level, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease - Phase 2 Study of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease	2006	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000181-36	A6 - Studiendauer
3	Nct04639999	Impact of Migalastat Therapy on Cardiac Function in patients With Fabry's Cardiomyopathy (MIRACRE-Fabry Trial)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639999	A1 - Patientenpopulation
4	Nct03683966	Migalastat Therapy Adherence Among FABRY Patients: A Prospective Multicentral Observational Study	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03683966	A5 - Studiendesign
5	Nct03135197	German Observational Multicenter Study of	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03135197	A5 - Studiendesign

		Patients With Fabry Disease Under Chaperone Therapy With Migalastat-HCl.			
6	JPRN-jRCT2071220022	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2022	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071220022	A2 - Intervention
7	Euctr2021-002320-20-No	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
8	Euctr2021-002320-20-It	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
9	Euctr2021-002320-20-Dk	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
10	Euctr2021-002320-20-Es	A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002320-20	A2 - Intervention
11	Euctr2019-000065-20-No	To assess the glycosphingolipid clearance and clinical effects of switching to agalsidase beta (Fabrazyme®)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000065-20	A2 - Intervention

		versus continuing on migalastat (Galafold®) in male patients with classic Fabry disease			
12	Nct03838237	Effect of Migalastat on Cardiac Involvement in Fabry Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03838237	A6 - Studiendauer
13	Nct03949920	A Study of Migalastat in Fabry Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03949920	A6 - Studiendauer
14	Nct05022303	AT1001 for the Treatment of COVID-19 Related MIS-C	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022303	A1 - Patientenpopulation
15	Nct00620451	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Larazotide Acetate in Subjects With Active Celiac Disease	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00620451	A1 - Patientenpopulation
16	Nct04020055	A Study to Evaluate Migalastat in Fabry Subjects With Amenable GLA Variant and Renal Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04020055	A1 - Patientenpopulation
17	Nct04049760	Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged > 12 Years) With Fabry Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04049760	A8 - Studienstatus
18	Nct04252066	A Global Prospective Observational Study of Women With Fabry Disease and Their Infants During Pregnancy and Breastfeeding	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252066	A1 - Patientenpopulation
19	Nct03500094	Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Migalastat in Pediatric Subjects (Aged 12 to < 18 Years)	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03500094	A6 - Studiendauer

20	Nct02082327	A Phase 1 Study To Evaluate the Safety of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously to Healthy Volunteers	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082327	A1 - Patientenpopulation
21	Nct02194985	Open-Label Extension Study of the Long-Term Effects of Migalastat HCL in Patients With Fabry Disease	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194985	eingeschlossen
22	Nct01730469	Safety and Pharmacokinetics of AT1001 (Migalastat HCl) in Healthy Subjects and Subjects With Impaired Renal Function	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730469	A1 - Patientenpopulation
23	Nct01730482	A Study to Assess the Absorption, Metabolism and Excretion of Migalastat Hydrochloride (AT1001-014)	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730482	A1 - Patientenpopulation
24	Nct01489995	Migalastat Food Effect Study	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01489995	A1 - Patientenpopulation
25	Nct01458119	Open-Label Phase 3 Long-Term Safety Study of Migalastat	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01458119	eingeschlossen
26	Nct01853852	A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01853852	A1 - Patientenpopulation
27	Nct01476163	Physician Initiated Expanded Access Request for Migalastat in Individual Patients With Fabry Disease	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01476163	A5 - Studiendesign

28	Nct01196871	Drug-Drug Interaction Study Between AT1001 (Migalastat Hydrochloride) and Agalsidase in Participants With Fabry Disease	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01196871	A6 - Studiendauer
29	Nct01218659	Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral AT1001 and Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01218659	A6 - Studiendauer
30	Nct00925301	Study of the Effects of Oral AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Patients With Fabry Disease	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00925301	A6 - Studiendauer
31	Euctr2008-000415-14-Es	Ensayo de fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para el tratamiento de la enfermedad celíaca activa con AT-1001	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000415-14	A6 - Studiendauer
32	Nct00526071	Open-label Long-term Safety Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease Who Have Completed a Previous AT1001 Study	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00526071	A2 - Intervention
33	Nct00283959	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283959	A6 - Studiendauer
34	Nct00283933	A 24-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00283933	A6 - Studiendauer

		Participants With Fabry Disease			
35	Nct00304512	A 12-Week Safety and Pharmacodynamic Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Female Participants With Fabry Disease	2006	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00304512	A6 - Studiendauer
36	Nct00214500	A Study of AT1001 (Migalastat Hydrochloride) in Participants With Fabry Disease	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00214500	A2 - Intervention
37	Euctr2005-004384-33-Gb	A Phase 2, Open-Label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease - Phase 2 study of AT1001 in Fabry Disease	2005	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004384-33	A6 - Studiendauer
38	Nct04602364	French Prospective, Observational Cohort Study of Patients With Fabry Disease Treated With Migalastat	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04602364	A5 - Studiendesign
39	Nct05747534	AT1001 for the Treatment of Long COVID	2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05747534	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie AT1001-012

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat gegenüber ERT (Enzyme Replacement Therapy) für Patienten mit Morbus Fabry, die bereits eine ERT erhalten und eine auf Migalastat ansprechende *GLA*-Mutationen aufweisen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Open-Label-Studie der Phase III. Die männlichen und weiblichen Patienten, die zuvor ERT erhalten hatten und eine Migalastat-responsive Mutation aufwiesen, wurden in einem Verhältnis von 1,5:1 in die beiden Studienarme randomisiert. A. Beendigung ERT und Start der Migalastat-Behandlung (ca. 30 Patienten geplant) B. Weiterführung der ERT (ca. 20 Patienten geplant) Jeder Patient war ca. 21 Monate in der Studie. Diese Zeit umfasste mehrere Perioden: 1. Screening/Baseline (ca. 2 Monate) 2. Open-label Behandlungsphase (ca. 18 Monate) 3. Follow-up (1 Monat) Nach Ende der 18-monatigen Behandlungsphase konnten die Patienten optional an einer Extensionsphase für weitere 12 Monate teilnehmen. Diese Patienten mussten nicht an der Follow-up Untersuchung teilnehmen. Für Patienten, die an der Extensionsphase teilnahmen, betrug die gesamte Studiendauer 33 Monate.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten: • Mann oder Frau im Alter von 16 bis 74 Jahren mit der Diagnose Morbus Fabry zur Visite 1; Patienten unter 18 Jahren wurden nur von Zentren rekrutiert, die alle regulatorischen und ethischen Anforderungen erfüllen. • Patient hat eine bestätigte *GLA*-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte. • ERT-Behandlung wurde mindestens 12 Monate vor Visite 2 initiiert.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dosierung der ERT war über die letzten 3 Monate vor Visite 2 stabil und mindestens 80 % der Dosierung erhalten. • GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 • Patienten, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) einnahmen, mussten seit mindestens 4 Wochen vor Baseline auf eine stabile Dosis eingestellt sein. • Männer und Frauen im reproduktionsfähigen Alter mussten sich mit der Verwendung medizinisch akzeptierter Kontrazeption für die Studienperiode und anschließende 30 Tage einverstanden erklären. • Patienten, die bereit und in der Lage waren, ihre ausdrückliche schriftliche Einwilligung und Bestätigung zu geben. Ein Patient wurde hingegen als ungeeignet für die Studie eingestuft, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: • Patient hatte eine zurückliegende Nierentransplantation oder es ist eine Nierentransplantation oder eine andere Organtransplantation geplant • Patient war dialyse-pflichtig aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) • Patienten hatte eine dokumentierte TIA, einen Schlaganfall, eine unstabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1 • Patient hatte klinisch bedeutsame instabile Herzerkrankung nach Einschätzung des behandelnden Arztes. • Schwanger oder stillend • Allergie oder Überempfindlichkeit auf Migalastat (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). • Patient hatte eine absolute Kontraindikation für Iohexol und/oder war unfähig an dem $mGFR_{Iohexol}$-Test teilzunehmen. • Benötigt Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat) • Patient wurde bis zu 30 Tage vor Screening mit einer anderen Studienmedikation behandelt. • Andere Faktoren oder hinzukommende Erkrankungen, die es dem Patienten verwehren nach Protokoll behandelt werden zu können oder nach Ansicht des behandelnden Arztes ein zu großes Risikopotenzial bei Studienteilnahme darstellen.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient war nach Ansicht des behandelnden Arztes aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Geplant: 28 Behandler an 25 Studienzentren in 10 Ländern (Österreich, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, UK, USA) Die Zentren wurden auf 50 aufgestockt, um die Rekrutierung zu erleichtern.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten nahmen 1 Kapsel mit 150 mg Migalastat-HCl, entspricht 123 mg Migalastat, oral jeden zweiten Tag ein. An den anderen, alternierenden Tagen wurde eine inaktive „Reminder-Kapsel“ während der Studienperiode eingenommen. Diese Kapsel unterschied sich bzgl. des Aussehens von Migalastat. Die Einnahme der Medikamente erfolgte möglichst zum selben Zeitpunkt am Tag. Die Patienten wurden angewiesen, 2 Stunden vor Einnahme und 2 Stunden danach zu fasten. Die aktive Kontrolle war ERT (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta). Agalsidase wurde vom jeweiligen behandelnden Arzt verschrieben und den Patienten zulassungskonform intravenös verabreicht. Allen Patienten wurde während der Screeningphase ERT verabreicht. Patienten, die in die ERT-Gruppe randomisiert wurden, erhielten diese weiterhin während des gesamten kontrollierten Studienzeitraums.
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Endpunkte
		• Veränderung der $mGFR_{Iohexol}$ pro Jahr, gemessen als Plasma-Clearance von Iohexol zwischen Baseline und 18 Monaten
		• Veränderung der eGFR pro Jahr, gemessen als CKD-EPI entsprechend $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline bis Monat 18
		Sekundäre Endpunkte
		• Veränderung der $mGFR_{Iohexol}$ von Baseline
		• Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline
		• Veränderung der eGFR pro Jahr, gemessen als Modification of Diet in Renal Disease equation ($eGFR_{MDRD}$) von Baseline bis Monat 18
		• Veränderung der $eGFR_{MDRD}$ von Baseline
		• Veränderung von 24-Stunden Urinprotein und 24-Stunden Urin Albumin:Kreatinin Verhältnis von Baseline
		• Klinischer Kompositendpunkt, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden Ereignissen:
		  • Renaler Kompositendpunkt:
		  a) Abnahme von $eGFR_{CKD-EPI}$

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≥ 15 ml/min/1,73 m^2, mit Abnahme von eGFR < 90 ml/min/1,73 m^2 relativ von Baseline b) Anstieg von 24-Stunden Urinprotein ≥ 33 %, mit Anstieg von Protein ≥ 300 mg relativ von Baseline • Kardialer Kompositendpunkt: a) Herzinfarkt b) Instabile Angina pectoris, definiert nach der American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) national practice guidelines c) Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators d) Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV • Zerebrovaskulärer Kompositendpunkt: a) Schlaganfall b) TIA • Tod • Veränderung des LVMi (Left ventricular mass index) von Baseline, gemessen mittels ECHO • Veränderung der Ejektionsfraktion von Baseline, gemessen mittels ECHO • Veränderung der α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen von Baseline • Veränderung des BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form) von Baseline bei Patienten, die Schmerzen angaben • Veränderung der Lebensqualität von Baseline mittels SF-36v2 • Veränderung des Plasma-Lyso-Gb-3 von Baseline Tertiäre Endpunkte: • Veränderung von Baseline bei folgenden ECHO Parametern: LVM, Stärke der Herzscheidewand in der Diastole, linksventrikuläre Verkürzungsgeschwindigkeit, linksventrikulär posteriore Stärke der Herzscheidewand, funktional systolisch/diastolischer Grad Sicherheit: Die Sicherheitsparameter waren unerwünschte Ereignisse (UE), Vitalparameter, Körpergewicht, klinische Labortests (analytische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), 12-Kanal-Elektrokardiogramme (EKGs), körperliche

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungen und die Einnahme von Begleitmedikamenten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll der Studie wurde mit 3 Amendements ergänzt. Es wurden bzgl. der Zielkriterien keine Änderungen vorgenommen. Nachdem die Rekrutierung abgeschlossen war, wurde der *GLA*-Mutationsassay vom Clinical Trial HEK-Assay auf den GLP-validierten Assay umgestellt. 4 Patienten mit zuerst als ‚responsiv' klassifizierten Mutationen wurden als Patienten mit nicht-*amenable* Mutationen eingestuft. Die mITT-Population enthält daher nur Patienten mit *amenable* Mutationen. Der sekundäre Endpunkt Bestimmung des Urin GL-3 wurde gestrichen. Während der Studie 011 wurde festgestellt, dass die Level an Urin GL-3 hoch variable sind, vermutlich aufgrund von Probennahme und Behandlung der Proben. Der Endpunkt ‚Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 ' wurde aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse erst im Studienverlauf definiert und hinzugefügt. Es war geplant, die Endpunkte 24-Stunden Urinprotein, 24-Stunden Albumin:Kreatinin Verhältnis, LVMi, LVEF, α-GAL A-Aktivität in weißen Blutzellen, BPI-SF, SF-36v2 und Plasma-Lyso-Gb-3 mittels ANCOVA zu analysieren, jedoch wurden sie nur deskriptiv ausgewertet. Die Analyse des 24-h Urinproteins und 24-h Albumin:Kreatinin Verhältnis wurde modifiziert, um die prozentuale Veränderung zu Baseline darzustellen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde mit ungefähr 50 Probanden geplant (ca. 30 im Migalastat-Arm und 20 im ERT-Arm). Es wurde angenommen, dass die Abnahme der $mGFR_{Iohexol}$ pro Jahr im ERT-Arm zwischen 2 und 4 ml/min/1,73 m^2 liegen wird. Wenn diese Annahme zutrifft, dann wird die Fallzahl von 50 Probanden eine erhebliche Überlappung des 95 %-Konfidenzintervalls für die beiden Behandlungsgruppen für die Veränderung vom Baseline-Wert der $mGFR_{Iohexol}$ erlauben. Die Standardabweichung wird im Bereich von 7,5 und 8,5 ml/min/1,73 m^2 erwartet. 68 Patienten erteilten eine Einwilligung zur Studie 60 Patienten wurden randomisiert • ITT-Population: 36 Patienten in Migalastat-Gruppe und 24 Patienten in der ERT-Gruppe • mITT-Population: 34 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 18 Patienten in der ERT-Gruppe. Es wurden 8 Patienten ausgeschlossen. Von diesen hatten 4 Patienten Mutationen, die im GLP-validierten Assay als Patienten mit nicht-*amenable* Mutationen klassifiziert wurden (2 Patienten pro Behandlungsgruppe). Die

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anderen 4 Patienten der ERT-Gruppe wurden aufgrund fehlender $mGFR_{Iohexol}$-Bestimmungen (1 Patient) oder zurückgezogener Einwilligung (3 Patienten) ausgeschlossen. • PP-Population: 32 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 12 Patienten in der ERT-Gruppe. Safety-Population: 36 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 21 Patienten in der ERT-Gruppe. In der ERT-Gruppe wurden 3 Patienten ausgeschlossen, die keine Medikation erhalten hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fand am Ende der 18-monatigen Behandlungsphase eine geplante Interimanalyse statt. Stand der Informationen ist der Interims-Studienbericht vom 09.03.2015.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nachdem die Eignung zur Studie bestätigt war (2. Visite), wurden die Teilnehmer in einem Verhältnis von 1,5:1 entweder in die Migalastat-Gruppe oder in die ERT-Gruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice-Response-System. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Urinprotein-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Stratifizierung erfolgte nach Geschlecht und Urinprotein (< 100 mg/24 h; ≥ 100 mg/24 h)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt und die Konfidenzintervalle (KI) lagen bei 95 %. Statistische Analysen und Reporting wurde mittels Statistical Analysis Software (SAS) Version 9.2 durchgeführt. Die Baseline Charakteristika wurden zusammenfassend mit Hilfe deskriptiver Statistik dargestellt. Die Wirksamkeitsanalysen wurden für den primären Endpunkt für alle Populationen durchgeführt, für die sekundären Endpunkte jedoch nur für die mITT-Population. Primärer Endpunkt: Die Veränderung pro Jahr bzgl. $mGFR_{Iohexol}$ und $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ von Baseline bis 18 Monate wurde mit einem ANCOVA-Modell analysiert. Dabei galten Behandlungsgruppe, Geschlecht, Alter, Baseline-GFR und Baseline 24-Stunden Urinprotein als Kovarianten. Die deskriptive Statistik der Änderungsraten pro Jahr wurde aus dem ANCOVA-Modell, einschließlich der LS-Mittelwerte und 95 %-KIs, generiert. Die Messung der Vergleichbarkeit in der Veränderung der $mGFR_{Iohexol}$ und $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ pro Jahr zwischen Migalastat und ERT wurde auf zwei Wegen bestimmt: a) Die prozentuale Breite des Migalastat 95 %-KI, das über der unteren Grenze des ERT 95 %-KI liegt. Wenn dieser Prozentsatz > 50 % war, kann angenommen werden, dass Migalastat vergleichbar mit ERT ist. b) Die Veränderungsrate in GFR pro Jahr als LS-Mittelwert der Behandlungsgruppen wurde verglichen. Wenn der mittlere LS-Wert für Migalastat der Veränderungsrate pro Jahr in GFR nicht kleiner als 2,2 ml/min/1,73 m^2/Jahr unter dem ERT-Wert liegt, ist Migalastat vergleichbar mit ERT. Sekundäre Endpunkte: Wenn nicht anders spezifiziert, wurden alle sekundären Endpunkte zusammenfassend deskriptiv zu jedem Zeitpunkt mit Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dargestellt. Für qualitative Variablen wurden die Anzahl von Ereignissen und der Prozentsatz angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen mittels ANCOVA und MMRM durchgeführt: • für die PP-Population • für alle Patienten, die in ERT randomisiert wurden, unabhängig vom Mutationsstatus • nur für Patienten, die die 18 Monate der Studie vollendet hatten Subgruppenanalyse: nach Geschlecht und Urinprotein für primäre Endpunkte (Iohexol-mGFR und CKD-EPI eGFR)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 68 Teilnehmer als geeignet rekrutiert und davon 60 Patienten randomisiert (36 in die Migalastat-Gruppe und 24 in die ERT-Gruppe). In der Migalastat-Gruppe beendeten 34 Patienten die 18-monatige Behandlungsphase. In der ERT-Gruppe beendeten 18 Patienten die Behandlungsphase. a) Migalastat-Gruppe: 36 Patienten, ERT-Gruppe: 24 Patienten b) Migalastat-Gruppe: 36 Patienten, ERT-Gruppe: 21 Patienten c) ITT: Migalastat-Gruppe: 36 Patienten, ERT-Gruppe: 24 Patienten mITT: Migalastat-Gruppe: 34 Patienten, ERT-Gruppe: 18 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Auswertung für die mITT-Population wurden 4 Patienten mit nicht-*amenable* Mutationen ausgeschlossen (2 pro Behandlungsgruppe). Bei 3 Patienten in der ERT-Gruppe lag eine zurückgezogene Einwilligung vor und bei einem lagen keine Baseline $mGFR_{Iohexol}$-Werte vor. In der Sicherheitsauswertung wurden 3 Patienten der ERT-Gruppe nicht berücksichtigt, weil sie die Einwilligung zurückzogen und daher keine Medikation erhalten hatten. Insgesamt 5 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück (2 Pateinten) in der Migalastat-Gruppe und 3 Patienten in der ERT-Gruppe). Es gab keine Studienabbrüche aufgrund von UEs, Lost-to Follow-up, Tod oder anderen Gründen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme	Erster Patient randomisiert: 08.09.2011

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Letzter Patient beendete die 18-monatige Behandlungsphase der Studie: 27.05.2014 Studienende: 28.05.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Stand der Informationen ist der Interimsreport vom 09.03.2015.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.		

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

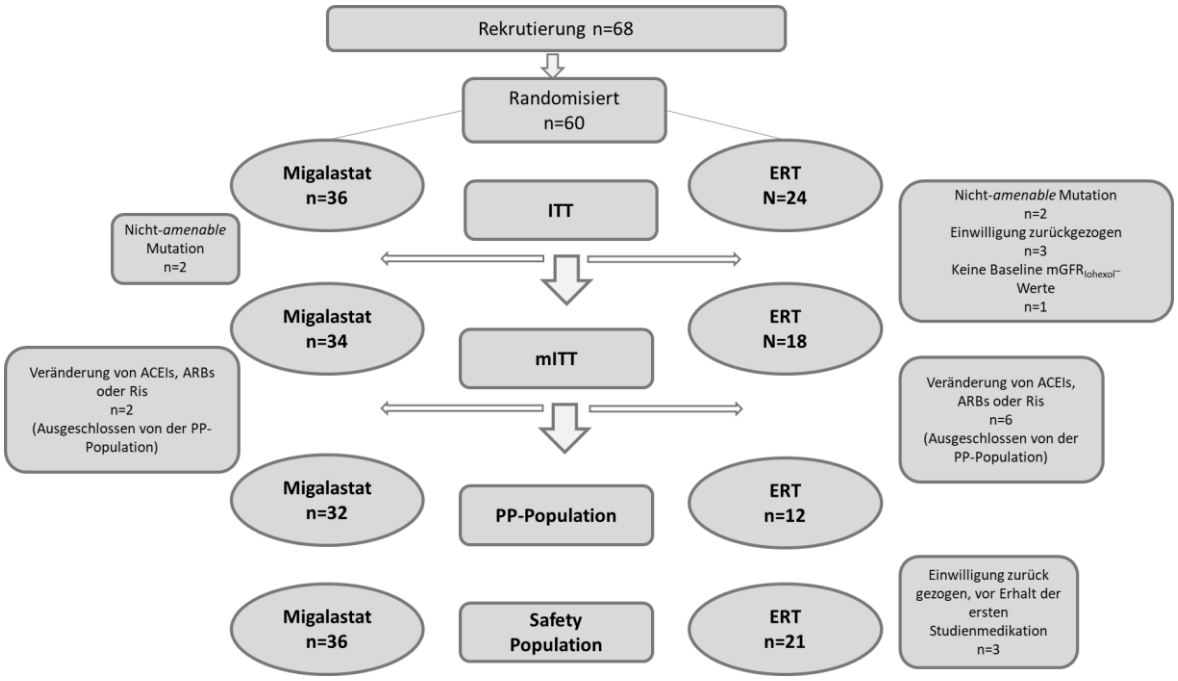

Abbildung 4-7: Darstellung des Patientenflusses in der Studie AT1001-012

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie AT1001-041

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	**Studienorte** 28 Studienzentren in 13 Ländern (Ägypten, Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, Türkei, UK und in den USA. **Zuordnungsmethode der Patienten zu den Behandlungsgruppen** Es wurde keine Randomisierung durchgeführt. Die Patienten wurden unmittelbar nach Abschluss ihrer letzten Behandlung in einer früheren Migalastat-Studie (AT1001-011, AT1001-012 und FAB-CL-205) in diese Studie aufgenommen. **Patienten** Alle Patienten, die eine Migalastat-Monotherapie in einer früheren Studie (AT1001-011, AT1001-012 und FAB-CL-205) abgeschlossen hatten und die nach Ansicht des Prüfarztes von einer weiteren Behandlung mit Migalastat profitieren könnten, wurden für die Teilnahme an dieser Studie berücksichtigt. **Einschlusskriterien** Patienten hatten alle folgenden Kriterien zu erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Patienten mit Morbus Fabry, die in einer vorangegangenen Studie mit Migalastat HCl als Monotherapie teilgenommen haben. 2. Männer oder Frauen, 16 Jahre oder älter (Patienten unter 18 Jahren werden nur an Studienzentren eingeschlossen, die alle regulatorischen und ethischen Voraussetzungen dafür erfüllen). 3. Weibliche Patientinnen sind geeignet an der Studie teilzunehmen, wenn 4. sie nicht im gebärfähigen Alter sind oder 5. im gebärfähigen Alter sind, nicht schwanger oder stillend sind, einen negativen Urin-Schwangerschaftstest zu Baseline vorlegen und zustimmen, eine der gelisteten Methoden zur Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende anzuwenden. Eine weibliche Patientin wird als „nicht im gebärfähigen Alter“ angesehen, wenn sie eine Hysterektomie hatte, eine chirurgische Entfernung beider Ovarien, eine aktuell bestehende, dokumentierte Ligatur der Eileiter hatte oder postmenopausal und > 2 Jahre ohne Menses ist. Bei weiblichen Patientinnen, die < 2 Jahre postmenopausal sind wird die Menopause mithilfe des FSH- und Estradiol-Spiegels bestätigt. Eine weibliche Patientin wird als „im gebärfähigen Alter“ angesehen, wenn sie funktionierende Ovarien, Eileiter sowie Uterus ohne

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beeinträchtigungen, die zu Sterilität führen würden, hat. Dieses schließt Frauen mit Oligomenorrhoe (auch schwere) und Frauen, die perimenopausal sind, ein, ebenso wie Frauen, die gerade erst ihre Menses bekommen haben. 6. Männliche Patienten mussten zustimmen, eine von den im Protokoll gelisteten Verhütungsmethoden zu verwenden. Dieses Kriterium muss ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende eingehalten werden. 7. Patienten sind bereit und in der Lage eine schriftliche Einwilligungserklärung sowie eine Genehmigung für die Verwendung und Offenlegung von persönlichen Gesundheitsinformationen (Personal Health Information, PHI) oder forschungsrelevanten Gesundheitsinformationen zu erteilen oder haben einen gesetzlich bevollmächtigten Vertreter, der seine schriftliche Einwilligungserklärung erteilt. **Ausschlusskriterien** Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Die letzte verfügbare geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) in der vorangegangenen Studie war < 30 ml/min/1,73 m^2, es sei denn, es liegt eine gemessene GFR > 30 ml/min/1,73 m^2 innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Visite (Visite 1) vor. 2. Patient hat sich einer Nierentransplantation unterzogen oder plant sich einer Nierentransplantation zu unterziehen oder benötigt derzeit Dialyse. 3. Patient wird oder wurde bis zu 30 Tage vor Studienbeginn mit einer anderen Studienmedikation (ausgenommen von Migalastat HCl) behandelt. 4. Patient ist nicht in der Lage die Studienanforderungen zu erfüllen oder ist nach Ansicht des Prüfarztes aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. 5. Patient hatte eine dokumentierte TIA, einen Schlaganfall, eine instabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate vor Visite 1. 6. Patient hat klinisch signifikante instabile Herzerkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes (z. B. Herzerkrankung, die eine aktive Behandlung erfordert wie eine symptomatische Arrhythmie, instabile Angina oder Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach NYHA) 7. Hat eine Vorgeschichte mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit auf Migalastat (einschließlich Hilfsstoffe) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). 8. Benötigt Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Interkurrente Erkrankung oder Leiden, die den Patienten davon abhalten können, die Protokollanforderungen zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes ein inakzeptables Risiko für den potenziellen Patienten bei Studienteilnahme darstellen. 10. Patienten mit schweren oder ungeeigneten medizinischen Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre, neurologische, hepatische, renale, metabolische, hämatologische, immunologische, pulmonale oder gastrointestinale Störungen). Der medizinische Monitor oder Beauftragte muss kontaktiert werden, um die Stabilität der Erkrankung(en) des Prüfungsteilnehmers und die potenziellen Effekte der Erkrankung(en) auf die Studienteilnahme zu besprechen. 11. Patienten mit klinisch signifikanten anormalen Laborwerten und klinisch signifikanten Elektrokardiogramm (electrocardiogram, ECG) -Befunden zu Baseline. Der medizinische Monitor oder Beauftragte muss kontaktiert werden, um die Stabilität der Erkrankung(en) des Prüfungsteilnehmers und die potenziellen Effekte der Erkrankung(en) auf die Studienteilnahme zu besprechen.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	**Verabreichte Behandlungen:** Die Patienten nahmen jeden zweiten Tag eine Kapsel mit 150 mg Migalastat-HCl, entsprechend 123 mg Migalastat ein. An alternierenden Tagen, an denen Migalastat HCl nicht verabreicht wurde, erhielten die Patienten etwa zur gleichen Tageszeit eine inaktive „Reminder-Kapsel“. **Auswahl der Dosis in der Studie:** Die in dieser Studie verwendete Dosis (150 mg jeden zweiten Tag) entsprach der in den vorangegangenen Studien AT1001-011 und AT1001-012 verwendeten Dosis. **Auswahl und Zeitpunkt der Dosis für jeden Patienten:** Die Dosen sollten ungefähr zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Patienten mussten 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme jeder Migalastat-Dosis fasten (keine Nahrung oder Getränke, außer Wasser). Ansonsten sollten die Patienten während der gesamten Studiendauer eine normale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme beibehalten.
5	Studienziel	Die Ziele dieser Studie waren wie folgt: Primäre Ziele: Bewertung der langfristigen Sicherheit von Migalastat bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, die die Behandlung in einer früheren Studie mit Migalastat abgeschlossen haben. Sekundäres Ziel:

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit/Pharmakodynamik (PD) von Migalastat bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine Behandlung in einer früheren Studie mit Migalastat abgeschlossen haben.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Wirksamkeitsendpunkte: Die Wirksamkeit wurde wie folgt bewertet: • Veränderung der eGFR pro Jahr, bewertet anhand der Gleichung der Modification of Diet in Renal Disease ($eGFR_{MDRD}$) • Veränderung der $eGFR_{MDRD}$ pro Jahr gegenüber der Baseline. • Veränderung der eGFR pro Jahr, ermittelt anhand der Gleichung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ($eGFR_{CKD-EPI}$) • Veränderung des $eGFR_{CKD-EPI}$ gegenüber Baseline • Vierundzwanzig-Stunden-Urin-Protein, 24-Stunden-Urin-Albumin, 24-Stunden-Urin-Kreatinin und 24-Stunden-Urin-Verhältnisse • Herz-Echokardiogramm (ECHO): linksventrikulärer Massenindex (LVMi), fraktionelle Verkürzung, intraventrikuläre Septum dicke diastolisch, linksventrikuläre Hinterwanddicke diastolisch, linksventrikuläre Masse (LVM), linksventrikuläre Auswurffraktion, linksventrikuläre innere Dimension am Ende der Diastole, linksventrikuläre innere Dimension am Ende der Systole, mittlere Wanddicke, linksventrikuläres diastolisches Endvolumen, linksventrikuläres systolisches Volumen, diastolischer Grad und systolischer Grad • α-Gal A-Aktivität der weißen Blutkörperchen (WBC) • Vom Patienten angegebene Bewertung der Schmerzen anhand der der Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) • Von den Patienten angegebene Lebensqualität, bewertet mit dem SF-36v2 Sicherheits-Endpunkte: Die Sicherheit wurde anhand von UEs, klinischen Laborwerten, Vitalwerten, körperlicher Untersuchung, EKGs und Leberwerten evaluiert.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Da jeder Patient mit Morbus Fabry, der eine Behandlung in einer vorangegangenen Migalastat-Studie abgeschlossen hat, in die Studie aufgenommen werden konnte, wird für diese Studie keine Berechnung des Stichprobenumfangs vorgenommen. Insgesamt 85 Patienten stimmten der Teilnahme zu, und

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		85 Patienten wurden im Rahmen der Studie behandelt. Von diesen Patienten wiesen 68 *amenable* Mutationen auf und wurden in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen. Alle 85 Patienten, die behandelt wurden, wurden in die Sicherheitsanalysen einbezogen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es wurde keine Randomisierung, Verblindung und Berechnung des Stichprobenumfangs durchgeführt.
9	Verblindung	Verblindung wurde nicht durchgeführt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden	Alle Analysen wurden für eine Behandlungsgruppe durchgeführt: Migalastat. **Analyse-Set:** Eingeschlossene Population: Die eingeschlossene Population umfasste alle Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben hatten. Safety-Population: (SAF): Die SAF-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments einnahmen, nachdem sie in diese offene Extensionsstudie aufgenommen worden waren. Intention-to-Treat (ITT)-Population Die ITT-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments einnahmen, nachdem sie in diese offene Extensionsstudie aufgenommen worden waren. Alle Sicherheitsanalysen basierten auf der SAF-Population, und die Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population unter Ausschluss der Patienten mit nicht-*amenable* Mutationen (ITT-*amenable* Population). Die eingeschlossene Population wurde für die Auflistungen verwendet. **Allgemeine Überlegungen:** • Der Studientag wird ab dem Referenzstartdatum berechnet und dient dazu, den Start-/Stopp-Tag der Untersuchungen und Ereignisse anzugeben. • Bewertungen, die im Rahmen der letzten Behandlungsvisite in der vorherigen Studie erhoben wurden, dienen als Bewertung für die Baseline-Visite (Visite 1). • Die Studiendaten umfassen alle Beurteilungen, die ab Visite 1 (Tag 1) bis einschließlich der nominellen Visiten im Monat 60 vorgenommen wurden, sowie den Folgebesuch bei Visite 240.

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Die Visite 240 sollte innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Behandlungsbesuch stattfinden.
Statistische Analyse:
Es wurden keine statistischen Inferenztests durchgeführt. Es werden nur deskriptive Statistiken präsentiert. Gegebenenfalls werden 2-seitige 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) für zusammenfassende Zwecke angegeben.
Kontinuierliche Variablen (z. B. Alter) werden anhand von deskriptiven Statistiken zusammengefasst (Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, Minimum und Maximum). Kategoriale Variablen (z. B. Geschlecht) werden anhand von Zählungen und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Prozentsätze werden anhand der Gesamtheit der Patienten in der Population berechnet.
Alle Analysen wurden mit Statistical Analysis Software (SAS) Version 9.2 durchgeführt.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>12</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Statistik</th><th>Gesamt</th></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten (Unterschriebene Einverständniserklärung)</td><td>N</td><td>85</td></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten mit amenable Mutationen</td><td>n (%)</td><td>68 (80,0)</td></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten in der ITT-Population [a]</td><td>n (%)</td><td>85 (100,0)</td></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten in der ITT-amenable Population [a]</td><td>n (%)</td><td>68 (80,0)</td></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten in der Safety Population [a]</td><td>n (%)</td><td>85 (100,0)</td></tr>
<tr><td>Patienten, die die Studie beendeten</td><td>n (%)</td><td>65 (76,5)</td></tr>
<tr><td>Patienten, die die Studie abbrachen</td><td>n (%)</td><td>20 (23,5)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Gründe für Studienabbruch [b]</td></tr>
<tr><td>unerwünschtes Ereignis</td><td>n (%)</td><td>1 (5,0)</td></tr>
<tr><td>Todesfall</td><td>n (%)</td><td>2 (10,0)</td></tr>
<tr><td>Non-Compliance mit Studienmedikament</td><td>n (%)</td><td>3 (15,0)</td></tr>
<tr><td>Andere</td><td>n (%)</td><td>2 (10,0)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Arztentscheidung</td><td>n (%)</td><td>4 (20,0)</td></tr>
<tr><td>Abmeldung durch Patienten</td><td>n (%)</td><td>8 (40,0)</td></tr>
<tr><td colspan="3">ITT -Intention-to-Treat; ITT-amenable -ITT (Population) ohne Patienten mit nicht-amenable Mutationen.
[a] Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der eingeschriebenen Patienten.
[b] Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die die Studie während der Studie abgebrochen haben.
Anmerkungen:
Patienten mit amenable Mutationen sind definiert als Patienten mit Mutationen, die für Migalastat im Migalastat Amenability Assay zugänglich sind.
Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments einnahmen, nachdem sie in diese offene Erweiterungsstudie eingeschrieben wurden.
Die Safety Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben, nachdem sie in diese offene Verlängerungsstudie eingeschrieben wurden.</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Rekrutierung</td><td>Erster Patient aufgenommen: 14.10.2011
Letzter Patient abgeschlossen: 17.02.2016</td></tr>
<tr><td>15</td><td>Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn</td><td>Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.</td></tr>
<tr><td>16</td><td>Anzahl der ausgewerteten Patienten</td><td>Insgesamt 85 Patienten im Alter von 16 Jahren oder älter hatten in die Studie AT1001-041 eingewilligt und wurden darin behandelt. Von diesen Patienten wiesen 68 amenable Mutationen auf und wurden in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen. Alle 85 Patienten, die behandelt wurden, wurden in die Sicherheitsanalysen einbezogen.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach TREND 2004.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.</td></tr>
</table>

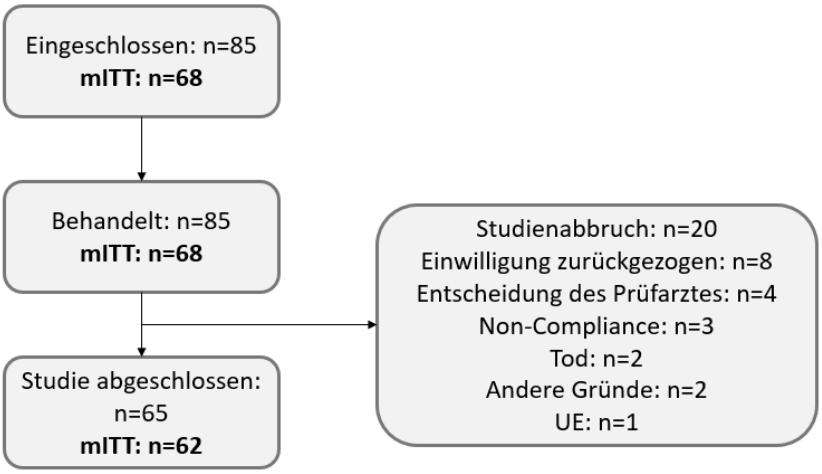

Abbildung 4-8: Darstellung des Patientenflusses in der Studie AT1001-041

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie AT1001-042

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	**Studienorte** 29 Studienzentren in 15 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Spanien, Frankreich, UK, Italien, Japan, Türkei und in den USA). **Zuordnungsmethode der Patienten zu den Behandlungsgruppen** Es wurde keine Randomisierung durchgeführt. Die Patienten wurden unmittelbar nach Abschluss ihrer letzten Behandlung in einer vorangegangenen Migalastat Studie (AT1001-041, AT1001-012 oder AT1001-188) in diese Studie aufgenommen. **Patienten** Alle Patienten, die eine Migalastat-Monotherapie in einer vorangegangenen Studie (AT1001-041, AT1001-012 oder AT1001-188) abgeschlossen hatten, und die nach Ansicht des Prüfarztes von einer weiteren Behandlung mit Migalastat profitieren könnten, wurden für die Teilnahme an dieser Studie berücksichtigt. **Einschlusskriterien** Patienten hatten alle folgenden Kriterien zu erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Patienten mit Morbus Fabry, die in einer vorangegangenen Studie mit Migalastat HCl als Monotherapie teilgenommen haben. 2. Männer oder Frauen, 16 Jahre oder älter (Patienten unter 18 Jahren werden nur an Studienzentren eingeschlossen, die alle regulatorischen und ethischen Voraussetzungen dafür erfüllen). 3. Weibliche Patientinnen sind geeignet an der Studie teilzunehmen, wenn sie a. nicht im gebärfähigen Alter sind oder b. im gebärfähigen Alter sind, nicht schwanger oder stillend sind, einen negativen Urin-Schwangerschaftstest zu Baseline vorlegen und zustimmen, eine der gelisteten Methoden zur Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende anzuwenden. Eine weibliche Patientin wird als „nicht im gebärfähigen Alter“ angesehen, wenn sie eine Hysterektomie hatte, eine chirurgische Entfernung beider Ovarien, eine aktuell bestehende, dokumentierte Ligatur der Eileiter hatte oder postmenopausal und > 2 Jahre ohne Menses ist. Bei weiblichen Patientinnen, die < 2 Jahre postmenopausal sind wird die Menopause mithilfe des Follicle Stimulating Hormone (FSH)- und Estradiol-Spiegels bestätigt.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine weibliche Patientin wird als „im gebärfähigen Alter“ angesehen, wenn sie funktionierende Ovarien, Eileiter sowie Uterus ohne Beeinträchtigungen, die zu Sterilität führen würden, hat. Dieses schließt Frauen mit Oligomenorrhoe (auch schwere) und Frauen, die perimenopausal sind, ein, ebenso wie Frauen, die gerade erst ihre Menses bekommen haben. 4. Männliche Patienten mussten zustimmen, eine von den gelisteten Verhütungsmethoden zu verwenden. Dieses Kriterium muss ab dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende eingehalten werden. 5. Patienten sind bereit und in der Lage eine schriftliche Einwilligungserklärung sowie eine Genehmigung für die Verwendung und Offenlegung von persönlichen Gesundheitsinformationen (Personal Health Information, PHI) oder forschungsrelevanten Gesundheitsinformationen zu erteilen oder haben einen gesetzlich bevollmächtigten Vertreter, der seine schriftliche Einwilligungserklärung erteilt. Anmerkung: In Japan geben Patienten unter 20 Jahren ihre schriftliche Zustimmung nach Aufklärung ab und die schriftliche Einwilligungserklärung wird von den Eltern oder dem gesetzlichen Vormund erteilt. **Ausschlusskriterien** Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Die letzte verfügbare geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) in der vorangegangenen Studie war < 30 ml/min/1,73 m^2, es sei denn, es liegt eine gemessene GFR > 30 ml/min/1,73 m^2 innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Visite (Visite 1) vor. 2. Patient hat sich einer Nierentransplantation unterzogen oder plant sich einer Nierentransplantation zu unterziehen oder benötigt derzeit Dialyse. 3. Patient wird oder wurde bis zu 30 Tage vor Studienbeginn mit einer anderen Studienmedikation (ausgenommen von Migalastat HCl) behandelt. 4. Patient ist nicht in der Lage die Studienanforderungen zu erfüllen oder ist nach Ansicht des Prüfarztes aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. 5. Patient hatte eine dokumentierte TIA, einen Schlaganfall, eine instabile Angina oder einen Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1. 6. Patient hat klinisch signifikante instabile Herzerkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes (z. B. Herzerkrankung, die eine aktive Behandlung erfordert wie eine symptomatische Arrhythmie,

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		instabile Angina oder Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach NYHA) 7. Hat eine Vorgeschichte mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit auf Migalastat (einschließlich Hilfsstoffe) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). 8. Benötigt Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat) 9. Interkurrente Erkrankung oder Leiden, die den Patienten davon abhalten können, die Protokollanforderungen zu erfüllen oder nach Ansicht des Prüfarztes ein inakzeptables Risiko für den potenziellen Patienten bei Studienteilnahme darstellen. 10. Patienten mit schweren oder ungeeigneten medizinischen Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre, neurologische, hepatische, renale, metabolische, hämatologische, immunologische, pulmonale oder gastrointestinale Störungen). Der medizinische Monitor oder Beauftragte muss kontaktiert werden, um die Stabilität der Erkrankung(en) des Prüfungsteilnehmers und die potenziellen Effekte der Erkrankung(en) auf die Studienteilnahme zu besprechen. 11. Patienten mit klinisch signifikanten anormalen Laborwerten und klinisch signifikanten Elektrokardiogramm (electrocardiogram, ECG) -Befunden zu Baseline. Der medizinische Monitor oder Beauftragte muss kontaktiert werden, um die Stabilität der Erkrankung(en) des Prüfungsteilnehmers und die potenziellen Effekte der Erkrankung(en) auf die Studienteilnahme zu besprechen.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	**Verabreichte Behandlungen:** Die Patienten nahmen jeden zweiten Tag eine Kapsel mit 150 mg Migalastat-HCl, entsprechend 123 mg Migalastat ein. An alternierenden Tagen, an denen Migalastat HCl nicht verabreicht wurde, erhielten die Patienten etwa zur gleichen Tageszeit eine inaktive „Reminder-Kapsel“. **Auswahl der Dosis in der Studie:** Die in dieser Studie verwendete Dosis (150 mg jeden zweiten Tag) entsprach der in den vorangegangenen Studien AT1001-011, AT1001-012, AT1001-041 und AT1001-188 verwendeten Dosis. **Auswahl und Zeitpunkt der Dosis für jeden Patienten:** Die Dosen sollten ungefähr zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Probanden mussten 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme jeder Migalastat-Dosis fasten (keine Nahrung oder Getränke, außer Wasser). Ansonsten sollten die Probanden während der gesamten Studiendauer eine normale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme beibehalten.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Studienziel	Die Ziele dieser Studie waren wie folgt: Primäre Ziele: Bewertung der langfristigen Sicherheit von Migalastat bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, die die Behandlung in einer früheren Studie mit Migalastat abgeschlossen haben. Sekundäres Ziel: Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit/Pharmakodynamik (PD) von Migalastat bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine Behandlung in einer früheren Studie mit Migalastat abgeschlossen haben.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Wirksamkeitsendpunkte: Die Wirksamkeit wurde wie folgt bewertet: • Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) pro Jahr unter Verwendung der MDRD-Gleichung ($eGFR_{MDRD}$) und der Gleichung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ($eGFR_{CKD-EPI}$) • Plasma-Globotriaosylsphingosin (Plasma-Lyso-Gb3) • Messung der Aktivität der α-Galaktosidase A (α-Gal A) in den weißen Blutkörperchen (WBC) • Messung des 24-Stunden-Urinproteins • Messung der linksventrikulären Masse (LVM) und des LVM-Index (LVMi) mittels Echokardiographie (ECHO) • Messung der Auswurffraktion, ermittelt durch ECHO • Messung der fraktionellen Verkürzung, ermittelt durch ECHO • Messung der linksventrikulären Innendimension in der Diastole und Systole (LVIDd und LVIDs), der fraktionellen Verkürzung der Mittelwand (MWFS) und der Wanddicken mittels ECHO • Messung der von den Patienten angegebenen Lebensqualität anhand des Short Form-36 (SF-36) Sicherheits-Endpunkte: Die Sicherheit wurde wie folgt bewertet: • Unerwünschte Ereignisse (UE), mögliche suizidalitätsbezogene UEs (PSRUE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Abbruch der Studie aufgrund von UEs • Vitalparameter (Blutdruck und Herzfrequenz)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Körpergewicht • Hämatologische, chemische und urinanalytische Parameter • ECHO • EKGs • Bewertung der Abbruchkriterien
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Die Berechnung der Stichprobe wurde nicht durchgeführt, da jeder Patient mit Morbus Fabry, der die Behandlung in einer vorangegangenen Migalastat-Studie abgeschlossen hatte, zur Aufnahme zugelassen war. Insgesamt wurden 84 Patienten in diese Studie aufgenommen und auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Ein Patient meldete sich zweimal an; die Daten der zweiten Teilnahme wurden nicht in die Gesamtauswertung einbezogen, sondern als Referenz angegeben.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es wurde keine Randomisierung, Verblindung und Berechnung des Stichprobenumfangs durchgeführt.
9	Verblindung	Verblindung wurde nicht durchgeführt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden	Alle Analysen wurden für eine Behandlungsgruppe durchgeführt: Migalastat. **Analyse-Set:** Eingeschlossene Population: Die eingeschlossene Population umfasste alle Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben hatten. Intention-to-Treat (ITT)-Population: Die ITT-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments einnahmen, nachdem sie in diese offene Extensionsstudie aufgenommen worden waren (mit Ausnahme der Probanden des Zusatzes 1.1.2) und war die primäre Population von Interesse. Alle Sicherheits-, Wirksamkeits- und demografischen Zusammenfassungen basierten auf der ITT-Population. Addendum 1.1.2 Population: Die Population des Protocol Addendum 1.1.2 umfasste den Patienten 2004-5027, dessen Behandlung mit Migalastat nach Erfüllung des Abbruchkriteriums einer bestätigten eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 abgebrochen wurde. Der Patient wurde unter dem Addendum 1.1.2 als Patient 2004-5029 erneut aufgenommen, um ein mögliches alternatives Dosierungsschema zu

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>untersuchen. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilungen, die im Addendum 1.1.2 enthalten sind, werden in den Datenlisten für dieses Thema separat aufgeführt.
Allgemeine Überlegungen:
Der Studientag (oder Start- und Enddatum) wird ab dem Referenzstartdatum (= Tag der ersten Dosis der Studienmedikation) berechnet und dient dazu, den Start-/Stopp-Tag der Untersuchungen und Ereignisse anzugeben.
Bewertungen, die im Rahmen des letzten Behandlungsbesuchs in der vorherigen Studie (AT1001-012 und AT1001-041) erhoben wurden, dienen als Bewertung für die Baseline-Visite.
Das Zeitfenster für den letzten Behandlungsbesuch in der vorangegangenen Studie gilt auch für diese Baseline-Bewertungen. Alle für die aktuelle Studie erforderlichen Bewertungen der Baseline-Visite, die in der vorherigen Studie nicht erforderlich waren, konnten bis zu 30 Tage nach Beginn der aktuellen Studie durchgeführt werden. Der Ausgangswert wurde dann als die letzte nicht fehlende Messung vor dem ersten Migalastat-Dosierungstermin während dieser Studie festgelegt.
Statistische Analyse:
Es wurden keine statistischen Inferenztests durchgeführt. Es werden nur deskriptive Statistiken präsentiert.
Kontinuierliche Variablen (z. B. Alter) werden anhand von deskriptiven Statistiken zusammengefasst (Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten, Mittelwert, Standardabweichung [SD], Median, Minimum und Maximum). Kategoriale Variablen (z. B. Geschlecht) werden anhand von Zählungen und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Prozentsätze werden anhand der Gesamtheit der Patienten in der Population berechnet.
Alle Analysen wurden mit Statistical Analysis Software (SAS) Version 9.4 durchgeführt.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>12</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Statistik</th><th>Gesamt</th></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten (Unterschriebene Einverständniserklärung)</td><td>N</td><td>84</td></tr>
<tr><td>Anzahl der Patienten in der Intention-to-Treat-Population</td><td>N</td><td>84</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Anzahl der Patienten, die gemäß dem Addendum 1.1.2 eingeschlossen wurden</td><td>N</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Patienten, die die Studie beendeten</td><td>n (%)</td><td>73 (86,9)</td></tr>
<tr><td>Patienten, die die Studie abbrachen</td><td>n (%)</td><td>11 (13,1)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Gründe für Studienabbruch [a]</td></tr>
<tr><td>Einwilligung zurückgezogen</td><td>n (%)</td><td>2 (2,4)</td></tr>
<tr><td>Entscheidung des Prüfarztes</td><td>n (%)</td><td>4 (4,8)</td></tr>
<tr><td>Lost to Follow-up</td><td>n (%)</td><td>1 (1,2)</td></tr>
<tr><td>Erreichen der im Protokoll definierten Abbruchkriterien</td><td>n (%)</td><td>3 (3,6)</td></tr>
<tr><td>Unerwünschtes Ereignis</td><td>n (%)</td><td>1 (1,2)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Hinweis: Die eingeschlossene Population umfasste alle Patienten, die ihre Einverständniserklärung für diese Studie abgegeben haben.
Die Intention-to-Treat-Population umfasste Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments einnahmen, nachdem sie in diese Studie aufgenommen worden waren.
Hinweis: Das Addendum Subject 2004-5029 wurde aufgrund von "Subject Met Protocol Defined Stopping Criteria" abgebrochen und ist nicht im Abschnitt Gründe für den Abbruch aufgeführt.
[a] Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten in der Intention-to-Treat-Population</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Rekrutierung</td><td>Erster Patient aufgenommen: 14.03.2015
Letzter Patient abgeschlossen: 23.10.2019</td></tr>
<tr><td>15</td><td>Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn</td><td>Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nichtrandomisierte Studie handelt.</td></tr>
<tr><td>16</td><td>Anzahl der ausgewerteten Patienten</td><td>Insgesamt 84 Patienten im Alter von 16 Jahren oder älter hatten in die Studie AT1001-042 eingewilligt und wurden darin behandelt. Alle 84 Patienten, die behandelt wurden, wurden in die Wirksamkeit und Sicherheitsanalysen einbezogen.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach TREND 2004.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis gelistet.</td></tr>
</table>

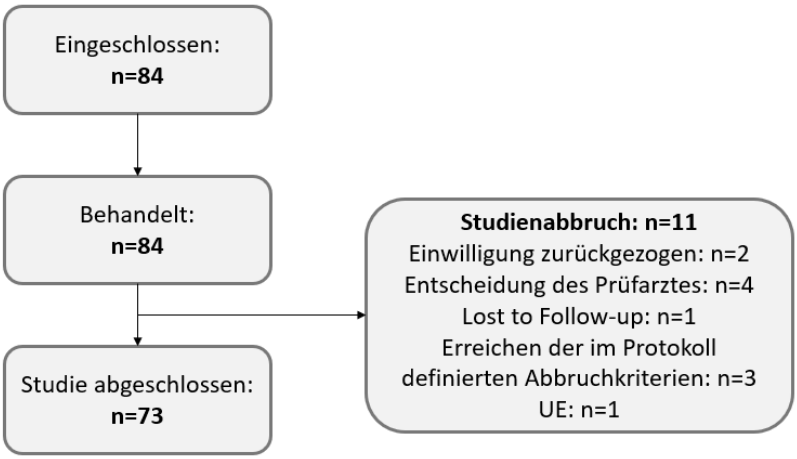

Abbildung 4-9: Darstellung des Patientenflusses in der Studie AT1001-042

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-012

Studie: AT1001-012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interim Clinical Study Report: A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive *GLA* Mutations, Who Were Previously Treated With ERT	Interim Studienbericht AT1001-012 [20]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Nachdem die Eignung zur Studie bestätigt war (2. Visite), wurden die Teilnehmer in einem Verhältnis von 1,5:1 entweder in die ERT-Gruppe oder in die Migalastat-Gruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice-Response-System. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Urinprotein-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das unverblindete Design der Studie AT1001-012 führte nicht zwangsläufig zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene, da geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll festgelegt waren, die die Möglichkeiten einer subjektiven Einflussnahme reduzierten und damit die Erhebung der einzelnen Endpunkte objektivierten oder verblindeten. Es erfolgte eine Randomisierung, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und die Berichterstattung einzelner Endpunkte erfolgte ergebnisunabhängig. Da die primären und sekundären Zielkriterien hauptsächlich die Bestimmung von Laborwerten und Messungen mittels apparativer Technologien betrafen und daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, kann trotz des Open-Label-Designs das Verzerrungspotenzial als insgesamt niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität - Todesfälle

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich. Eine Verblindung ist jedoch bei der Erhebung der Todesfälle unerheblich, da die Erfassung unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie AT1001-012 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung. Trotz des Open-Label-Designs ist in der Studie AT1001-012 keine Verzerrung zu erwarten, da die Erfassung von Todesfällen unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Daher ist für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Änderung der Nierenfunktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie AT1001-012 als niedrig eingestuft, obwohl keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen wurden. Es wurden zu jeder Studienphase alle *amenable* Patienten ausgewertet, für die eine Messung vorlag, was als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewertet wird. Da die Messung der Nierenfunktion ein Laborparameter ist, scheint eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich.

Endpunkt: Klinischer Kompositendpunkt

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: ECHO-Untersuchungen (LVMi)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird für die Studie AT1001-012 als niedrig eingestuft. Die Randomisierung, Verblindung der Auswerter, Einschätzung und Berichterstattung geben keinen Hinweis auf Verzerrung.

Endpunkt: BPI-SF

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher für Studie AT1001-012 als hoch eingestuft.

Endpunkt: SF-36v2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es bei der Auswertung von patientenberichteten Endpunkten möglich, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse eintritt. Das Verzerrungspotential dieses Endpunkts wird daher für Studie AT1001-012 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Dabei spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie AT1001-012 mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Dabei spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse und damit auch den Schweregrad der Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse und deren Schweregrad nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie AT1001-012 mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Open-Label-Designs der Studie AT1001-012 ist es möglich, dass die Erfassung des Endpunktes verzerrt ist. Bei SUE handelt es sich zwar nicht um Ereignisse, die ausschließlich auf der Wahrnehmung des Patienten beruhen, sondern es liegt eine medizinische Einschätzung in jedem der gemeldeten Fälle vor. Dabei ist es unwahrscheinlich, dass die Meldehäufigkeit oder Einstufung von SUE, die sich auf Bedrohung des Lebens, einen bestätigten Krankenhausaufenthalt oder eine anhaltende Einschränkung des Patienten beziehen, von der Kenntnis über das eingenommene Medikament beeinflusst wird. Aber es spielt möglicherweise eine Rolle, dass die Patienten, die Migalastat bekommen, dem neuen Medikament skeptischer gegenüberstehen und daher vermehrt unerwünschte Ereignisse melden. Die Patienten, die weiterhin ERT erhalten, sind an ihre Therapie schon gewöhnt und nehmen daher auftretende unerwünschte Ereignisse nicht so aufmerksam wahr. Da eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Potenzial für die Studie AT1001-012 mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde im Open-Label Design durchgeführt, daher wurden keine Maßnahmen zur Verblindung getroffen. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Intervention (Kapsel vs. Infusion) nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse ist für die Studie AT1001-012 unwahrscheinlich, weil die Beendigung der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht allein auf der Einschätzung des einzelnen Patienten beruht. Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und per Definition nicht in einem Kausalzusammenhang zur Behandlung stehen müssen, werden in ihrer Meldehäufigkeit nicht durch die Kenntnis über die erhaltene Studienmedikation beeinflusst. Es gibt im Weiteren keine Hinweise auf eine verzerrte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-041

Studie: AT1001-041

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects With Fabry Disease	Studienbericht AT1001-041 [21]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung, Randomisierung oder Gruppeneinteilung der Behandlung vorgenommen.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung, Randomisierung oder Gruppeneinteilung der Behandlung vorgenommen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der Studie AT1001-041 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AT1001-042

Studie: AT1001-042

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects with Fabry Disease	Studienbericht AT1001-042 [22]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung, Randomisierung oder Gruppeneinteilung der Behandlung vorgenommen

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung, Randomisierung oder Gruppeneinteilung der Behandlung vorgenommen

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie handelt, wurde keine Verblindung oder Randomisierung der Behandlung vorgenommen

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der Studie AT1001-042 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B., wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.