



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

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2016

Die vorliegende Version 1.1. vom 10. Januar 2017 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 01. September 2016.

Version 1.1. enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderungen:

In Abschnitt 2.7.3.1 wurde die Bezeichnung „Schmerzerleben“ in „Gastrointestinale Gesundheit“ geändert. In Abschnitt 2.7.4.2 wurde die Bezeichnung der Kontrollgruppe von „Placebo“ in „ERT“ geändert. In den Abschnitten 2.4.1, 2.4.2, 2.5, 2.6.4 und 3.1 wurden die Kriterien für eine bestehende amenable Mutation mit „und“ verknüpft. In den Abschnitten 3.4 und 3.5 wurde die Bewertung der Nicht-Unterlegenheit um das Wort „nicht“ ergänzt: „Dennoch kann [...] nicht auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen werden, [...]“.

Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung. Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1. Einführung	9
2. Nutzenbewertung	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen	11
2.4 Studiencharakteristika	12
2.4.1 Studie 011	12
2.4.2 Studie 012	15
2.5 Hinweise zur Studiencharakteristika der Studien 011 und 012	19
2.6 Endpunkte und statistische Methoden	20
2.6.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie	20
2.6.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene	22
2.6.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	25
2.6.4 Statistische Methoden	33
2.7 Ergebnisse zum Zusatznutzen	37
2.7.1 Charakterisierung der Studienpopulation	37
2.7.2 Mortalität	45
2.7.3 Morbidität	45
2.7.4 Lebensqualität	52
2.7.5 Subgruppenanalysen	55
2.7.6 Sicherheit	57
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	64
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Migalastat	64
3.2 Design und Methodik der Studie 011	64
3.2.1 Wirksamkeit der Studie 011	65
3.2.2 Lebensqualität der Studie 011	66
3.2.3 Sicherheit der Studie 011	66
3.3 Design und Methodik der Studie 012	66
3.3.1 Wirksamkeit der Studie 012	67
3.3.2 Lebensqualität der Studie 012	68
3.3.3 Sicherheit der Studie 012	68

3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit der Studien 011 und 012.....	68
3.5 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität der Studien 011 und 012.....	69
3.6 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit der Studien 011 und 012	69
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
5. Zusammenfassung der Bewertung	71
5.1 Studie 011	71
5.2 Studie 012.....	72
Referenzen.....	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome der Morbus-Fabry-Krankheit in Abhängigkeit vom Alter	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 011.....	12
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie 011	15
Tabelle 4: Charakterisierung der Studie 012.....	15
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in Studie 012.....	19
Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	20
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial der Studien 011 und 012.....	23
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien 011 und 012.....	23
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	26
Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	26
Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	31
Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	32
Tabelle 13: Auswertungspopulation auf Basis des GLP-HEK Assays.....	33
Tabelle 14: Auswertungspopulation für die Nutzenbewertung.....	37
Tabelle 15: Allgemeine Angaben der Studie 011	38
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie 011 (Safety-Population).....	38
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation bezogen auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline der Studie 011 (amenable-Population).....	39
Tabelle 18: Allgemeine Angaben der Studie 012	40
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie 012 (Safety-Population).....	41
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation bezogen auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline der Studie 012 (amenable-Population).....	44
Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzerleben mittels BPI-SF der Studienphase 1 (amenable-Population).....	45
Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS der Studienphase 1 (amenable-Population).....	46
Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt GL-3-Inklusionen der Studienphase 1 (amenable-Population).....	49
Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzerleben mittels BPI-SF (mITT-Population).....	50
Tabelle 25: Ergebnisse zur Morbidität kardialer und zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkte (mITT-Population).....	50
Tabelle 26: Ergebnisse zum primären Endpunkt mGFRiohexol und eGFRCKD-EPI (mITT-Population).....	51
Tabelle 27: Ergebnisse zur Lebensqualität mittels SF-36v2 in der Studienphase 1 (amenable-Population).....	54

Tabelle 28: Ergebnisse zur Lebensqualität mittels SF-36v2 (mITT-Population)	55
Tabelle 29: Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 011	56
Tabelle 30: Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 012	56
Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während Studienphase 1 der Studie 011	57
Tabelle 32: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 10 % während Studienphase 1 der Studie 011	58
Tabelle 33: SUE während Studienphase 1 der Studie 011	59
Tabelle 34: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE der Studie 12	60
Tabelle 35: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 10 % der Studie 012	61
Tabelle 36: SUE während der Studie 012	62
Tabelle 37: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie 011 in der Studienphase 1 (amenable-Population)	71
Tabelle 38: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie 012 (mITT-Population)	72

Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form, Fragebogen zur Schmerz Wahrnehmung
CKD	Chronic Kidney Disease, chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ECHO	Echokardiographie
eGFR	estimated/geschätzte GFR
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyme Replacement Therapy, Enzymersatztherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL-3	Globotriaosylceramid
GLA-Gen	Gen für das Enzym α -Galaktosidase A
GLP	Good Laboratory Practice, Gute Laborpraxis
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HEK	Human Embryonic Kidney, Kulturzelllinie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares, Methode der kleinsten Quadrate
LS MW	Least-Squares-Mittelwert
LVMi	Linksventrikulärer Masseindex
Lyso-Gb-3	(gelöstes) Globotriaosylsphingosin
MCS	Mental Component Summary, Mentale Summenskala des SF-36v2
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
mITT	modified ITT-Population
mGFR	measured/gemessene GFR
MSSI	Mainz Severity Score Index
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PCS	Physical Component Summary, Physische Summenskala

pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RI	Renin-Inhibitor
SD	Standardabweichung
SF-36v2	Short Form-36 (zweite Version)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
α -GAL A	α -Galaktosidase A

Hintergrund

Migalastat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Migalastat in seiner Sitzung am 23. August 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Juni 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. September 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine progressive, x-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Hervorgerufen wird die Erkrankung durch einen Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A (α -Gal A), das für den Stoffwechsel von Glycosphingolipiden (z. B. GL-3, lyso-Gb3) verantwortlich ist [4]. Durch eine verminderte α -Gal-A-Aktivität kommt es zu einer unzureichenden Metabolisierung. Die Folgen sind eine Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3) und verwandter Glycosphingolipide (Galabiosylceramide) in zahlreichen Organen des Körpers [4,12]. Die Akkumulation von GL-3 resultiert in Zellstrukturveränderungen und Funktionsstörungen und agiert als Stimulus für eine Kaskade von Ereignissen einschließlich beeinträchtigter Energiestoffwechsel, kleiner Gefäßverletzungen, oxidativem Stress, beeinträchtigter Autophagosom-Reifung, Entzündung, Hypertrophie und irreversibler Herz- und Nierenfibrose [6]. Derzeit sind über 800 dokumentierte pathogene Mutationen im *GLA*-Gen bekannt. Die meisten davon schränken die Enzymfunktion ein. Ein kompletter Funktionsverlust der α -Gal A führt zu dem klassischen Phänotyp der Erkrankung [6].

Morbus Fabry tritt bei beiden Geschlechtern auf, wobei Männer früher und häufiger erkranken. Das Erkrankungsalter liegt bei männlichen Patienten typischerweise zwischen 3 und 10 Jahren, bei weiblichen zwischen 6 und 15 Jahren [4]. Es gibt jedoch eine breite Variabilität des Schweregrades und des Lebensalters, in dem die Symptome auftreten. Im Vergleich zu den Männern haben Frauen meistens einen leichteren Krankheitsverlauf, aber auch schwere Verlaufsformen sind bei ihnen beobachtet worden [3]. Durchschnittlich sinkt die Lebenserwartung bei Männern um 20 Jahre und bei Frauen um 10–15 Jahre im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [8,11]. Klassische Symptome von Morbus Fabry sind neurologischer (Schmerz), kutaner (Angiokeratome), nephrologischer (Proteinurie, Niereninsuffizienz), kardiovaskulärer (Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen), vestibulärer und zerebrovaskulärer (transitorische ischämische Attacken (TIA), Schlaganfälle) Art [8,16]. In *Tabelle 1* sind die Symptome der Erkrankung in Abhängigkeit vom Alter dargestellt [4].

Aufgrund der Variabilität der Erkrankung wird die Diagnose häufig verspätet gestellt [8,11]. Es kann auch zu Fehldiagnosen wie z. B. Multiple Sklerose kommen. Eine falsche Diagnose und die daraus resultierende inadäquate Behandlung können für die Patienten folgenschwer sein und einen langen Leidensweg einleiten [2].

Tabelle 1: Symptome der Morbus-Fabry-Krankheit in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Symptome
Kindheit und Adoleszenz (< 16 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathische Schmerzen (z. B. Akroparästhesien) • Chronische Schmerzen in den Gelenken • Ophthalmologische Auffälligkeiten (Cornea verticillata, Tortuositas vasorum) • Hörminderung, Tinnitus • Schwindelattacken • Dyshidrose (Hypohidrose, seltener Hyperhidrose) • Überempfindlichkeit auf Hitze und Kälte • Gastrointestinale Störungen, abdominale Schmerzen • Lethargie und Müdigkeit • Angiokeratome

Alter	Symptome
	<ul style="list-style-type: none"> • Erste renale und kardiale Auffälligkeiten (z. B. Mikroalbuminurie, Proteinurie, abnorme Herzfrequenzvariabilität)
Frühes Erwachsenenalter (17-30 Jahre)	Zusätzlich zu den o. g. Symptomen: <ul style="list-style-type: none"> • Weitere Angiokeratome • Lymphödeme an den unteren Extremitäten • <u>Niere</u>: Proteinurie und fortschreitende Niereninsuffizienz • <u>Herz</u>: hypertrophe Kardiomyopathie und LVH, Angina pectoris, Arrhythmien • <u>ZNS</u>: TIA, Schlaganfall • Depressionen
Späteres Erwachsenenalter (> 30 Jahre)	Verschlimmerung der o. g. Symptome bis hin zu: <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen • TIA- und Schlaganfall-Rezidiven • Niereninsuffizienz, Dialysepflicht

Quelle: [4]

Bisher verfügbare Arzneimittel behandeln Patienten, indem das defizitäre Enzym α -Gal A ersetzt wird (Enzymersatztherapie, ERT). Die entsprechenden Produkte sind Agalsidase Alfa (Replagal®) oder Agalsidase Beta (Fabrazyme®). Die Wirkstoffe für die ERT müssen alle zwei Wochen unter Aufsicht eines Arztes infundiert werden, der über Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Morbus Fabry oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen verfügt.

Migalastat

Migalastat ist ein oral einzunehmendes pharmakologisches Chaperon mit Wirkung auf das Enzym α -GAL A. Die Wirkweise von Migalastat beruht auf einer selektiven Bindung mit den aktiven Zentren bestimmter mutierter Formen des Enzyms [1]. Es folgt eine erhöhte α -GAL-A-Aktivität, sodass der Abbau diverser Substrate, u. a. des zellschädigenden GL-3 und anderer Glycosphingolipide, teilweise wieder hergestellt wird [10].

Die Anwendung des Chaperons Migalastat setzt das Vorliegen ganz bestimmter mutierter Formen des α -GAL A voraus, die als *amenable* (Migalastat-sensitiv) klassifiziert werden. Nur bei Vorliegen von *amenable*-Mutationen ist ein Ansprechen auf die Migalastat-Behandlung beobachtet worden. Biochemische Untersuchungen haben zur Identifikation von 230 *amenable*-Mutationen aus den aktuell über 800 Mutationen geführt, die einem Morbus Fabry zugrunde liegen können [1].

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Migalastat (Galafold®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Migalastat (Galafold®) ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotale Studien:

- **Studie AT1001-011:** „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.“ Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakodynamik von Migalastat zu bewerten
- **Studie AT1001-012:** „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“. Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-vergleichende Phase-III-Studie, in der Migalastat gegenüber der ERT bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wird.

Supportive Studie(n)

- **Studie AT1001-041:** „This is a long term, open label study of migalastat HCl (AT1001) in subjects with Fabry disease who completed treatment in a previous monotherapy trial with migalastat hydrochloride (HCl)“. Es handelt sich hierbei um eine derzeit laufende offene, einarmige Extensionsstudie für Patienten aus den Studien AT1001-011 und AT1001-012. Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit sind daher limitiert. Es wurden vom Hersteller keine ergänzenden Unterlagen vorgelegt. Somit wird die supportive Studie in dieser Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Migalastat wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Migalastat
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]

- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie AT1001-011 und AT1001-012

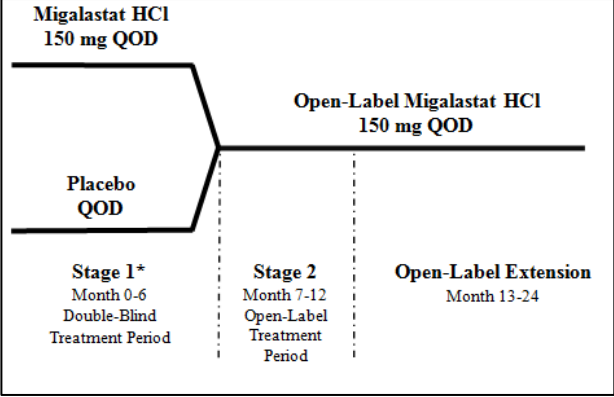
2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Migalastat basieren auf den Zulassungsstudien AT1001-011 und AT1001-012 (im Folgenden Studie 011 und Studie 012 genannt). Die Studien und die Interventionen werden in den Kapiteln 2.4.1 und 2.4.2 charakterisiert. Es ist darauf hinzuweisen, dass im Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan von einer Dosierung von 150 mg gesprochen wird. Diese Angabe bezieht sich auf Migalastat HCL (Hydrochlorid) und entspricht 123 mg Migalastat.

2.4.1 Studie 011

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 011

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<ul style="list-style-type: none"> • doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie • multizentrisch, international • Ziel: Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakodynamik von Migalastat • bestehend aus 2 aufeinanderfolgenden Studienphasen (Phase 1 und 2) mit anschließender optionaler Open-Label-Extensionsphase (OLE): <ul style="list-style-type: none"> ○ Phase 1*: Doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Behandlungsphase von 6 Monaten (Migalastat vs. Placebo) ○ Phase 2: Open-Label-Behandlungsphase von 6 Monaten mit Migalastat ○ OLE: optionale Open-Label-Behandlungsphase mit Migalastat für 12 Monate • Dauer der Studie: insgesamt 24 Monate (alle Studienphasen) • Blockrandomisierung → Randomisierungsverhältnis 1:1 in die Migalastat- oder Placebo-Gruppe mit Stratifikation nach Geschlecht <p>* Die doppelblinde Studienphase 1 wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Population	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 16 bis 74 Jahren (ERT-naiv) mit der Diagnose Morbus Fabry zur Visite 1; Patienten unter 18 Jahren wurden nur von Zentren rekrutiert, die alle regulatorischen und ethischen Anforderungen erfüllten. • Bestätigte GLA-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte (amenable = Migalastat-sensitiv)* * eine α-Gal-A-Mutation lag laut Studienbericht vor, wenn laut Clinical Trial HEK Assay ein relativer Anstieg der α-Gal-A-Aktivität um das $\geq 1,2$-fache über dem Ausgangswert und ein absoluter Anstieg auf $\geq 3\%$ der Enzymaktivität des Wildtyps bei 10 μM Migalastat gemessen wurde. • Behandlungsnaiv bezüglich ERT oder keine ERT-Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Screening. • Urin-GL-3 $\geq 4 \times$ ULN bei Screening. • Patienten, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Sartane, 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 daran anschließende 30 Tage einverstanden erklären. • Schriftliche Einwilligung und Bestätigung zur Teilnahme an der Studie. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hatte eine Nierentransplantation oder eine solche war geplant oder der

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Patient war dialysepflichtig.</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 30 ml/min/1,73m² (CKD Phase 4 oder 5) basierend auf der MDRD-Gleichung (eGFR_{MDRD}) zum Screening. Schwanger oder stillend. Allergie oder Überempfindlichkeit auf die Studienmedikation (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). Patient wurde bis zu 30 Tage vor Screening mit einer anderen Studienmedikation behandelt. Patient wurde zu Studienbeginn oder zu einem anderen Zeitpunkt vorher schon mit Migalastat behandelt. Jede zwischenzeitlich auftretende Erkrankung oder Begleitmedikation, die eine absolute Kontraindikation zur Nierenbiopsie darstellt oder die eine akkurate Interpretation der Studiendaten ausschließt. Andere Faktoren, die nach Ansicht der behandelnden Ärzte eine Studienteilnahme ausschließen. 				
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Einverständniserklärung erteilt N=180 Patienten, davon wurden N=67 randomisiert:</p> <p>Studienphase 1 (0–6 Monate; verblindet): Patienten nahmen jeden zweiten Tag entweder 1 Kapsel mit 123 mg Migalastat oder Placebo oral ein.</p> <table border="1" data-bbox="544 958 1257 1072"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 958 900 1025">Migalastat (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)</th> <th data-bbox="906 958 1257 1025">Placebo (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 1025 900 1072">N=34 (28)*</td> <td data-bbox="906 1025 1257 1072">N=33 (22)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*amenable-Population: 28 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 22 Patienten in der Placebo-Gruppe (siehe dazu Kapitel Statistische Methoden)</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die Veränderung von Baseline zu Monat 6 (= Studienphase 1) der amenable-Population berücksichtigt.</p> <p>Studienphase 2 (7–12 Monate) und Open-Label-Extensionsphase (13–24 Monate): alle Patienten nahmen jeden zweiten Tag 1 Kapsel mit 123 mg Migalastat oral ein.</p>	Migalastat (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)	Placebo (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)	N=34 (28)*	N=33 (22)*
Migalastat (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)	Placebo (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)				
N=34 (28)*	N=33 (22)*				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u></p>  <p><u>Kalendarische Zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Erster Patient randomisiert: 23. Oktober 2009. Letzter Patient beendet die Studie: 29. Januar 2014 (Unklar ist ob es sich hierbei um die Studienphase 2 handelt) OLE: laufend <p><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p>Die Studie wurde in 36 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Ägypten, Frankreich, Deutschland,</p>				

Charakteristikum	Beschreibung
	Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, UK, USA
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Studienphase 1 (Erhebung der Zielkriterien nach 6 Monaten) – Darstellung der Endpunkte als Veränderung von Baseline zu Monat 6</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der GL-3-Inklusionen <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Urin-GL-3-Levels (gemessen via LC-MS/MS) • Veränderung der Nierenfunktion (mGFR_{iohexol}, eGFR, 24-h-Proteinurie) • Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>Tertiäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzfunktion (Linksventrikulärer Masseindex, septale Wanddicke, fraktionierte Verkürzung und Ejektionsfraktion mittels ECHO) • PRO (SF-36, BPI Short form, GSRS) • α-GAL-A-Aktivität in weißen Blutkörperchen • explorative Nierenhistologie • Pharmakokinetik <p><u>Hinzugefügter explorativer Endpunkt laut SAP (Stand: April 2014):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Körperliche Veränderungen, Vitalfunktion, EKG-Veränderungen, klinische Laborparameter, unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE</p>
Subgruppenanalysen	<p>Es wurden folgende a priori definierte Subgruppen für den <u>primären Endpunkt</u> im SAP (17. September 2012) prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (\leq Median / $>$ Median) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Urin-GL-3-Level zu Baseline: (\leq Median / $>$ Median) • BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / $> 25 \text{ kg/m}^2$) • Proteinurie (gering: $\leq 0,3 \text{ g/24 h}$ / hoch: $> 0,3 \text{ g/24 h}$) • ACE-/ARB-Einnahme (ja / nein) <p>Für die explorative eGFR-Analyse wurden folgende Subgruppen im SAP (17. September 2012) prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR zu Baseline: $< 60 \text{ ml/min}$ / $\geq 60 \text{ ml/min}$ • Proteinurie: $\leq 0,3 \text{ g/24 h}$ / $> 0,3 \text{ g/24 h}$ • eGFR / Proteinurie: eGFR $< 60 \text{ ml/min}$ und 24-h-Proteinurie $> 0,3 \text{ g/24 h}$ (Komorbidität) / keine Komorbidität <p>Gemäß dem Dossier werden für alle Endpunkte folgende Subgruppen berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (\leq Median / $>$ Median) • Geschlecht (männlich / weiblich) • BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / $> 25 \text{ kg/m}^2$)

Abkürzungen: ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; BMI: Body-Mass-Index; CKD: chronic kidney disease; GL-3: Globotriaosylceramid; (e/m)GFR: (estimated/measured) glomeruläre Filtrationsrate; GLP: good laboratory practice; OLE: Open-Label-Extension; ERT: Enzymersatztherapie; ECHO: Echokardiographie; LVMI: linksventrikulärer Masseindex; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; Plasma-Lyso-Gb-3: (gelöstes) Globotriaosylsphingosin; α -GAL A: α -Galaktosidase A; BPI-SF: Fragebogen zur Schmerzwahrnehmung; GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale; PCS: physische Summenskala; SF-36v2: Short Form-36 (zweite Version); (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: upper limit of normal; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; LC-MS/MS: liquid chromatography-mass spectrometry; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form.

Das Originalprotokoll (Stand: Juni 2009) der vorliegenden Studie wurde durch insgesamt sechs Studienamendements angepasst und liegt für die Nutzenbewertung in der aktuellen Version 4.1 (Stand: November 2012) vor. Die wichtigsten Änderungen waren:

Amendement 2.1 (Stand: August 2010)

- Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3 wurde erst im SAP definiert und hinzugefügt.
- Verbotene Begleitmedikationen Levaquin® (levofloxacin) und Amiodarone wurden gestrichen.
- Open-Label-Extensionsphase wurde definiert und hinzugefügt.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie 011

Intervention	Kontrolle
Studienphase 1 (doppelblinde Behandlungsphase)	
Name des Wirkstoffs: Migalastat Dosis: 123 mg Darreichungsform: oral Einnahmefrequenz: jeden 2. Tag Einnahmedauer: 6 Monate	Name des Wirkstoffs: Placebo Dosis: 123 mg Darreichungsform: oral Einnahmefrequenz: jeden 2. Tag Einnahmedauer: 6 Monate
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Fabrazyme® (agalsidase beta), Replagal™ (agalsidase alfa), Glyset® (Miglitol), Zavesca® (Miglustat): während der 6-monatigen Screeningphase und während der Studienteilnahme. • Andere Prüfpräparate / experimentelle Therapie: während der 6-monatigen Screeningphase und während der Studienteilnahme. 	
<u>Erlaubte Begleitmedikation</u>	
k. A. → gleichzeitige Medikamenteneinnahme (ab 4 Wochen vor dem Screening) dokumentiert (Begründung für Einnahme, Dosierung und Häufigkeit).	

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; OLE: Open-Label-Extensionsphase

2.4.2 Studie 012

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie 012

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<ul style="list-style-type: none"> • randomisierte, offene, aktiv-vergleichende Phase-III-Studie • multizentrisch, international • ERT-vorbehandelte Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe 1: Wechsel von ERT zu Migalastat ○ Gruppe 2: Patienten erhielten weiterhin ERT • Ziel: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat gegenüber der ERT für Patienten mit Morbus Fabry • Dauer der Studie: 21 Monate <ul style="list-style-type: none"> ○ Screening/Baseline (ca. 2 Monate) ○ Open-Label-Behandlungsphase (ca. 18 Monate)* ○ Follow-up (1 Monat) • Randomisierungsverhältnis 1,5:1 in die Migalastat- oder die ERT-Gruppe mit Stratifikation nach Geschlecht und Proteinurie-Status (< 0,1 g/24 h / ≥ 0,1 g/24 h) <p>* relevanter Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung</p>
Population	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von 16 bis 74 Jahren (ERT-vorbehandelt) mit der

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Migalastat

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Diagnose Morbus Fabry zur Visite 1; Patienten unter 18 Jahren wurden nur von Zentren rekrutiert, die alle regulatorischen und ethischen Anforderungen erfüllten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte GLA-Mutation, für die ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte (amenable = Migalastat-sensitiv)* * eine α-Gal-A-Mutation lag laut Studienbericht vor, wenn laut Clinical Trial HEK Assay ein relativer Anstieg der α-Gal-A-Aktivität um das $\geq 1,2$-fache über dem Ausgangswert und ein absoluter Anstieg auf $\geq 3\%$ der Enzymaktivität des Wildtyps bei $10\ \mu\text{M}$ Migalastat gemessen wurde. • ERT-Behandlung wurde mindestens 12 Monate vor Visite 2 initiiert. • Dosierung der ERT war über die letzten 3 Monate vor Visite 2 stabil und betrug mindestens 80% der aktuell empfohlenen Dosierung. • $\text{GFR} \geq 30\ \text{ml/min/1,73 m}^2$ • Patienten, die ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (Sartane, 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 daran anschließende 30 Tage einverstanden erklären. • Patienten, die bereit und in der Lage waren ihre ausdrückliche schriftliche Einwilligung und Bestätigung zur Studie zu geben. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient hatte eine Nierentransplantation oder eine solche war geplant oder der Patient war dialysepflichtig aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung (CKD). • Dokumentierte TIA, Schlaganfall, un stabile Angina pectoris oder Herzinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate vor Visite 1. • Klinisch bedeutsame instabile Herzerkrankung nach Einschätzung des behandelnden Arztes. • Schwanger oder stillend. • Allergie oder Überempfindlichkeit auf die Studienmedikation (oder einen Hilfsstoff) oder andere Iminozucker (z. B. Miglustat, Miglitol). • Patient hatte eine absolute Kontraindikation für Iohexol und/oder war unfähig am $\text{mGFR}_{\text{Iohexol}}$-Test teilzunehmen. • Benötigt Behandlung mit Glyset® (Miglitol) oder Zavesca® (Miglustat). • Patient wurde bis zu 30 Tage vor Screening mit einer anderen Studienmedikation behandelt. • Andere Faktoren oder hinzukommende Erkrankungen, die es dem Patienten verwehren nach Protokoll behandelt werden zu können oder nach Ansicht des behandelnden Arztes ein zu großes Risikopotenzial bei Studienteilnahme darstellen. • Patient war nach Ansicht des behandelnden Arztes aus anderen Gründen nicht zur Teilnahme an der Studie geeignet. 				
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Einverständniserklärung erteilt N=67 Patienten, davon wurden N=60 randomisiert:</p> <table border="1" data-bbox="558 1635 1244 1758"> <thead> <tr> <th data-bbox="558 1635 901 1713">Migalastat (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)</th> <th data-bbox="908 1635 1244 1713">ERT* (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta; i.v.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="558 1722 901 1758">N=36 (34)*</td> <td data-bbox="908 1722 1244 1758">N=24 (18)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*mITT-Population (amenable-Population): 34 Patienten in Migalastat-Gruppe und 18 Patienten in der ERT-Gruppe (siehe dazu Kapitel Statistische Methoden)</p>	Migalastat (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)	ERT* (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta; i.v.)	N=36 (34)*	N=24 (18)*
Migalastat (123 mg p.o. / jeden 2. Tag)	ERT* (Agalsidase alfa oder Agalsidase beta; i.v.)				
N=36 (34)*	N=24 (18)*				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> 21 Monate (aufgeteilt in (1) Screening/Baseline (ca. 2 Monate), (2) Open-Label-Behandlungsphase (ca. 18 Monate), (3) Follow-up (1 Monat))</p> <p><u>Kalendarische Zeitpunkte:</u></p>				

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Erster Patient, erste Visite: 8. September 2011 • Letzter Patient, letzte Visite: 27. Mai 2014 (18-monatige Behandlungsphase beendet) • Daten-Cut-off: 9. März 2015 • OLE: laufend <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 25 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt: Österreich, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Japan, UK, USA.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Veränderung der $mGFR_{Iohexol}$, gemessen als Plasma-Clearance von Iohexol zwischen Baseline und 18 Monaten. • Jährliche Veränderung der eGFR, gemessen als CKD-EPI entsprechend $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline bis 18 Monate*. * wurde im Laufe der Studie als co-primärer Endpunkt hinzugefügt (laut SAP 3.0). <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der eGFR zu Baseline. • Veränderung von Gesamtprotein im 24-h-Urin zu Baseline. • Klinische kombinierte Endpunkte, definiert als: (1) Zeit bis zum ersten Auftreten und (2) Anzahl der Patienten, die eines der Ereignisse erlebt haben: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Nieren-Ereignisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) Abnahme von Iohexol GFR ≥ 15 ml/min/1,73 m², mit Abnahme von eGFR < 90 ml/min/1,73 m² relativ zu Baseline b) Anstieg von 24-h-Proteinurie ≥ 33 %, mit Anstieg von Protein ≥ 300 mg relativ zu Baseline ○ <u>Kardiale Ereignisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) Herzinfarkt b) Instabile Angina pectoris c) Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators d) Herzinsuffizienz, NYHA-Klasse III oder IV ○ <u>Zerebrovaskuläre Ereignisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> a) Schlaganfall b) TIA • LVMi (erfasst mittels ECHO) • Ejektionsfraktion (erfasst mittels ECHO) • Urin-GL-3** • α-GAL-A-Aktivität in weißen Blutzellen • PRO (SF-36, BPI-SF) zu Baseline • Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3* <p><u>Tertiäre Zielkriterien:</u> Veränderung von Baseline bei folgenden ECHO-Parametern: LVMi, Stärke der Herzscheidewand in der Diastole, linksventrikuläre teilweise Verkürzung, linksventrikulär posteriore Stärke der Herzscheidewand, funktional Systolischer/diastolischer Grad</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, Vitalzeichen, Körpergewicht, klinische Labortests (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse), 12-Kanal-EKGs (EKGs), eine körperliche Untersuchung und Nutzung von Begleitmedikation <p>* Das sekundäre Zielkriterium „Bestimmung des Plasma-Lyso-Gb-3“ wurde erst im Studienverlauf definiert und hinzugefügt (nicht im Protokoll sondern in SAP und Dossier benannt)</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	** Die Erhebung des sekundären Endpunkts Bestimmung des Urin GL-3 wurde abgebrochen, da sich dieser Endpunkt in der Studie 011 als hochvariabel herausgestellt hat.
Subgruppenanalysen	Laut SAP war für die <i>primären Endpunkte</i> a priori eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht geplant. Darüber hinaus war geplant, die primären Endpunkte nach Geschlecht und Proteinurie-Status (< 0,1 g/24 h; ≥ 0,1 g/24 h) darzustellen Gemäß dem Dossier werden für alle Endpunkte folgende Subgruppen berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ Median / > Median) • Geschlecht (männlich / weiblich) und • BMI (≤ 25 kg/m² / > 25 kg/m²) • Ethnie (weiß / andere) • Proteinurie (gering: ≤ 0,3 g/24 h / hoch: >0,3 g/24 h)

Abkürzungen: ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; BMI: Body-Mass-Index; CKD: chronic kidney disease; GL-3: Globotriaosylceramid; (e/m)GFR: (estimated/measured) glomeruläre Filtrationsrate; GLP: good laboratory practice; OLE: Open-Label-Extension; ERT: Enzyersatztherapie; ECHO: Echokardiographie; LVMI: linksventrikulärer Masseindex; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; Plasma-Lyso-Gb-3: (gelöstes) Globotriaosylsphingosin; α-GAL A: α-Galaktosidase A; BPI-SF: Fragebogen zur Schmerz wahrnehmung; GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale; PCS: physische Summenskala; SF-36v2: Short Form-36 (zweite Version); (S)UE: (schwerwiegend/s) unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: upper limit of normal; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; LC-MS/MS: liquid chromatography-mass spectrometry; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; NYHA: New York Heart Association.

Das Originalprotokoll der vorliegenden Studie (September 2010) wurde durch insgesamt drei Studienamendements angepasst und liegt für die Nutzenbewertung in der aktuellen Version 3.0 (Stand: März 2013) vor. Darüber hinaus gibt es weitere länderspezifische Amendments (Frankreich und Japan). Im Folgenden werden die wichtigsten Änderungen aufgeführt:

Amendement 1 (Stand: April 2011)

- Änderung des Randomisierungsverhältnisses von 1:1 zu 1,5:1.
- Patienten müssen mindestens ≥ 80 % der aktuellen ERT-Dosis erhalten.

Amendement 2.1 (Stand: November 2012)

- Nachdem die Rekrutierung abgeschlossen war, wurde der GLA-Mutationsassay vom Clinical Trial HEK Assay auf den GLP-validierten Assay umgestellt.

Darüber hinaus wurden spezifische Änderungen im SAP vorgenommen:

- eGFR_{CKD-EPI} wurde als Co-primärer Endpunkt hinzugefügt.
- Plasma-Lyso-Gb-3 wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.
- Urin-Globotriaosylceramid (-GL-3) wurde als sekundärer Endpunkt nicht weiter erhoben.
- Die mITT-Population wurde revidiert, um Patienten mit amenable-Mutationen in den GLP-HEK Assay aufzunehmen.
- mGFR_{iohexol} und eGFR_{CKD-EPI} wurden als sekundäre Endpunkte hinzugefügt.
- Ergänzung von tertiären Endpunkten: Veränderung von Baseline bei folgenden ECHO Parametern: LVM, Stärke der Herzscheidewand in der Diastole, linksventrikuläre Verkürzungsgeschwindigkeit, linksventrikulär posteriore Stärke der Herzscheidewand, funktional systolischer/diastolischer Grad.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in Studie 012

Intervention	Kontrolle
Name des Wirkstoffs: Migalastat Dosis: 123 mg Darreichungsform: oral Einnahmefrequenz: jeden 2. Tag Einnahmedauer: 18 Monate	Name des Wirkstoffs: ERT Dosis: mindestens 80 % der zugelassenen Dosis Darreichungsform: i. v. Einnahmefrequenz: alle 2 Wochen Einnahmedauer: 18 Monate
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> • Glyset® (Miglitol), Zavesca® (Miglustat), andere Prüfpräparate / experimentelle Therapien. 	
<u>Erlaubte Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Medikamenteneinnahme (ab 4 Wochen vor dem Screening) dokumentiert (Begründung für Einnahme, Dosierung und Häufigkeit). • Patienten, die ACE-Hemmer (ACEI) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) einnahmen, mussten seit mindestens 4 Wochen vor Baseline (Visite 1) auf eine stabile Dosis eingestellt sein. 	

2.5 Hinweise zur Studiencharakteristika der Studien 011 und 012

Zentrales Einschlusskriterium in beiden Studien war eine bestätigte GLA-Mutation, mit der ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte (amenable = Migalastat-sensitiv). Dies erfolgte in beiden Studien zunächst durch den HEK Assay und im Verlauf der Studien durch den nachträglich validierten GLP-HEK Assay. Dabei wurden Patienten als amenable eingestuft, wenn diese einen relativen Anstieg der α -GAL-A-Aktivität um das $\geq 1,2$ -fache über dem Ausgangswert und einen absoluten Anstieg auf ≥ 3 % der Enzymaktivität des Wildtyps aufwiesen. Während in der Studie 011 Patienten eingeschlossen wurden, die behandlungsnäiv bezüglich ERT waren oder in den letzten 6 Monaten vor dem Screening keine ERT-Behandlung hatten, wurden in der Studie 012 nur ERT-vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die zu Beginn der Studie auf Migalastat umgestellt oder aber weiterhin mit ERT behandelt wurden.

Die Primäranalyse zur Wirksamkeit in der Studie 011 war ursprünglich konservativ nach dem ITT-Prinzip geplant (Migalastat: N=34; Placebo: N=33). Mit der Anwendung des nachträglich validierten GLP-HEK Assays wurden jedoch mehr Patienten als nicht-amenable eingestuft, weshalb post hoc die Auswertungspopulation „ITT population excluding non-amenable subjects“ (im Folgenden amenable-Population genannt) definiert wurde (Migalastat: N=28 [82 %]; Placebo: N=22 [67 %]). Die primäre Auswertungspopulation in der Studie 012 für die Wirksamkeitsanalyse war a priori nach der mITT-Population geplant. Die primären Wirksamkeitsendpunkte der Studie 012 wurden auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber ERT untersucht, obwohl keine formale Fallzahlkalkulation durchgeführt wurde (siehe Statistisches Kapitel 2.6.4.2).

2.6 Endpunkte und statistische Methoden

2.6.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie

Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		In der Nutzenbewertung berücksichtigt	
		Studie 011 ³⁾	Studie 012 ⁴⁾		
Anteil der Patienten mit 50 % Reduktion der GL-3-Inklusionen von Baseline zu Monat 6	Morbidity	● ¹⁾		○	
Jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate mGFR _{iohexol} von Baseline zu Monat 18		●	● ¹⁾	○	
Jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate eGFR _{CKD-EPI} von Baseline zu Monat 18		●	● ¹⁾	○	
Kardialer Endpunkt			●	●	
Herzinfarkt			●	●	
Instabile Angina pectoris			●	●	
Neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators			●	●	
Herzinsuffizienz			●	●	
Renaler Endpunkt ²⁾			●	x	
Zerebrovaskulärer Endpunkt			●	●	
Schlaganfall			●	●	
TIA			●	●	
Veränderung des LVMi zu Baseline (ECHO-Untersuchungen)			●	●	x
Veränderung der Plasma-Lyso-Gb-3 zu Baseline			●	●	x
Veränderung der α-GAL-A-Aktivität zu Baseline			●	●	x
Veränderung des Schmerzerlebens (mittels BPI-SF) zu Baseline		●	●	●	
Veränderung der gastrointestinalen Gesundheit (mittels GSRS) zu Baseline		●		●	
Veränderung der Lebensqualität (mittels SF-36) zu Baseline	Lebensqualität	●	●	●	
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	●	●	●	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		●	●	●	
Schwere und Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		●	●	●	
Todesfälle		●	●	●	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Migalastat

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
 - Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
 - x Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- 1) Primärer Endpunkt.
 - 2) Definiert als a) Abnahme von eGFR_{CKD-EPI} ≥ 15 ml/min/1,73 m², mit Abnahme von eGFR < 90 ml/min/1,73 m² relativ zu Baseline, b) Anstieg von 24-h-Proteinurie ≥ 33 %, mit Anstieg von Protein ≥ 300 mg relativ zu Baseline.
 - 3) Die Endpunkte der Studie 011 werden als Veränderung von Baseline zu Monat 6 dargestellt.
 - 4) Die Endpunkte der Studie 012 werden als Veränderung von Baseline zu Monat 18 dargestellt.

Abkürzungen: IC-GL-3: Globotriaosylceramid in interstitiellen Kapillaren; LVMi: linksventrikulärer Masseindex; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; mGFR: measured GFR; eGFR: estimated GFR; SF-36v2: Short Form-36; BPI: Brief Pain Inventory; GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale; BPI-SF: BPI-Short Form.

Studie 011: Abweichend von der Einschätzung des pU wird der Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der GL-3-Inklusionen von Baseline bis Monat 6 als nicht validierter Surrogatparameter eingestuft. Da es sich jedoch um das primäre Zielkriterium der Studie handelt, wird dieser Endpunkt dennoch ergänzend dargestellt. Die entsprechende Operationalisierung ist dem Kapitel 2.5.3 zu entnehmen.

Studie 012: Abweichend von der Einschätzung des pU werden die primären Endpunkte der jährlichen Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen (measured, mGFR_{iohexol}) bzw. geschätzt (estimated, eGFR_{CKD-EPI}) als nicht validierte Surrogatparameter eingestuft und dementsprechend nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Der primäre Endpunkt wird dennoch ergänzend dargestellt und ist in Kapitel 2.5.3 operationalisiert. Analog zur GFR wird auch der renale kombinierte Endpunkt nicht als Surrogatparameter für Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die vom pU in den Studien 011 und 012 als patientenrelevant eingestuften Endpunkte der Änderung des linksventrikulären Masseindex (LVMi), die Veränderung des gelösten Globotriaosylsphingosins (Lyso-Gb-3), die α -Galaktosidase-A-Aktivität sowie der renale kombinierte Endpunkt werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Analog zur Einschätzung, dass die GFR-Werte (mGFR_{iohexol}, eGFR_{CKD-EPI}) als nicht validierte Surrogatparameter herangezogen werden, wird auch der renale kombinierte Endpunkt nicht als Surrogatparameter für Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts LVMi mittels ECHO-Untersuchung begründet der pU im Dossier damit, dass die linksventrikuläre Hypertrophie ein Krankheitszeichen für die mit Morbus Fabry assoziierte Kardiomyopathie darstellt und mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und Tod einhergeht [18]. Zudem argumentiert der pU, dass im natürlichen Krankheitsverlauf der LVMi zunimmt und dementsprechend eine Reduzierung des LVMi mit einer Verbesserung gesundheitlicher Folgen einhergeht [9,14]. Gemäß den eingereichten Studien des pU ist nicht ableitbar, dass der Endpunkt LVMi mittels ECHO-Untersuchung ein validierter Surrogatparameter ist. Folglich wird dieser nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der Endpunkt Plasma-Lyso-Gb-3 wurde nachträglich als explorativer Endpunkt gemäß SAP (Stand: April 2014) hinzugefügt. Der pU begründet die Patientenrelevanz im Dossier damit, dass bei Patienten mit Morbus Fabry, die an der klassischen Ausprägungsform des Morbus Fabry erkrankt sind, die Plasma-Lyso-Gb-3 verglichen mit gesunden Individuen deutlich erhöht sind. Weiter bezieht sich der pU auf eine Analyse von 43 Patienten, bei denen unter Therapie mit ERT die Menge an Plasma-Lyso-Gb-3 sowohl unter Algalsidase alpha als auch beta reduziert werden konnte. Darüber hinaus referenziert der pU eine Analyse von Rombach et al. (2008), in der bei 92 Morbus-Fabry-Patienten eine lineare Korrelation zwischen Plasma-Lyso-Gb-3 und dem MSI (Mainz Severity Score Index)-Score, einem Instrument zur Quantifizierung des Fabry-Phänotyps,

gezeigt werden konnte. Im Ergebnis zeigte sich pro 10 nM Anstieg des Lyso-Gb-3 eine Veränderung von $1,4 \pm 0,5$ MSSI-Einheiten ($p=0,007$). Anhand der Darstellung im Modul 4 lässt sich nicht ableiten, ob einerseits die Patientencharakteristika der zitierten Analyse mit der Studienpopulation hinsichtlich der Baselinecharakteristika übereinstimmen und andererseits der MSSI-Score ein valides Instrument ist – insbesondere vor dem Hintergrund, da dieses in den Zulassungsstudien keine Anwendung findet. Der pU schlussfolgert im Modul 4, dass „obwohl die klinische Bedeutung des Plasma-Lyso-Gb-3 noch immer Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung ist, legen diese aktuellen Untersuchungsergebnisse nahe, dass die Konzentration von Plasma-Lyso-Gb-3 durchaus als patientenrelevant bezüglich der damit assoziierten Komplikationen in der Indikation Morbus Fabry angesehen werden kann“. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da lediglich aufgrund der Korrelation zwischen dem fraglichen Surrogat und eines MSSI-Score auf Patientenebene, die Validität des Surrogats nicht beurteilt werden kann. Dementsprechend wird der Endpunkt Plasma-Lyso-Gb-3 als nicht validierter Surrogatparameter eingestuft und als solcher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In Bezug auf den Endpunkt α -GAL-A-Aktivität in den weißen Blutzellen argumentiert der pU, dass die Aktivitätsbestimmung des Enzyms ein zentraler Marker ist, da die Fehlfunktion des Enzyms die eigentliche Ursache der Morbus-Fabry-Erkrankung ist. Studien zur Validierung als Surrogat zur Restaktivitätsbestimmung des Enzyms α -GAL A unter Berücksichtigung von Therapieeffekten legt der pU für α -GAL A nicht vor. Der Endpunkt α -GAL A wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als valider Surrogatparameter für die Morbidität bei Patienten mit Morbus Fabry berücksichtigt.

2.6.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie 011 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierung wurde mittels des Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Während der ersten Studienphase (0–6 Monate) waren sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte und Sponsoren verblindet. Die Primäranalyse zur Wirksamkeit in der Studie 011 war ursprünglich konservativ nach dem ITT-Prinzip geplant (Migalastat: N=34; Placebo: N=33). Mit der Anwendung des nachträglich validierten GLP-HEK Assays wurden jedoch mehr Patienten als nicht-amenable eingestuft, weshalb post hoc die Auswertungspopulation amenable-Population definiert wurde (Migalastat: N=28 [82 %]; Placebo: N=22 [67 %]).

Bei der Studie 012 handelt es sich um eine randomisierte, offene und kontrollierte Studie. Die Randomisierung wurde mittels IVRS durchgeführt. Während der Studienphase mit einem aktiven Komparator (ERT) erfolgte keine Verblindung. Dabei wurde dem Studienzentrum telefonisch und nach Angaben zu Geschlecht und Proteinurie-Status die automatische Zuteilung des Patienten in den Migalastat- oder ERT-Arm der Studie mitgeteilt

Zusammengefasst wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie 011 und für die Studie 012 als hoch eingeschätzt.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial der Studien 011 und 012

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
011	ja	ja	ja	ja	nein	ja ¹⁾	hoch
012	ja	ja	nein	nein	nein	nein	hoch

¹⁾ In der Studie 011 wurden mit der Anwendung des nachträglich validierten GLP-HEK Assays insgesamt 17 Patienten als nicht-amenable eingestuft, weshalb post-hoc die Auswertungspopulation (amenable-Population) definiert wurde (Migalastat: N=28 (82 %); Placebo: N=22 (67 %)).

Entsprechend der Zulassung ist Migalastat ausschließlich für Patienten zugelassen, die amenable (also sensitiv) gegenüber dem Wirkstoff sind. Vor diesem Hintergrund stehen im Fokus der Nutzenbewertung Patienten mit *amenable*-Mutationen im *GLA*-Gen. Vor diesem Hintergrund werden für die Nutzenbewertung die nachträglich definierte amenable-Auswertungspopulation (N=50) der Studie 011 und die a priori definierte mITT-Population (N=52) der Studie 012 für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 2.6.4). Die Primäranalyse zur Wirksamkeit in der Studie 011 war im ursprünglichen Studienbericht konservativ nach dem ITT-Prinzip geplant. Da in der Studie 011 die geplante primäre Analyse auf Basis der ITT-Population geplant war, kann diesbezüglich nicht von einer adäquaten ITT ausgegangen werden.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien 011 und 012

Endpunkt	Studie	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Morbidität						
Anteil der Patienten mit 50 % Reduktion der GL-3-Inklusionen von Baseline bis Monat 6	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
Jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate mGFR _{iohexal} von Baseline bis Monat 18	Studie 012	nein	ja	nein	nein	niedrig ¹⁾
Jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate eGFR _{CKD-EPI} von Baseline bis Monat 18	Studie 012	nein	ja	nein	nein	niedrig ¹⁾

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Migalastat

Endpunkt	Studie	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Kardialer kombinierter Endpunkt	Studie 012	nein	ja	nein	nein	Hoch
Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt	Studie 012	nein	ja	nein	nein	hoch
Erfassung des Schmerz-erlebens mittels BPI-SF	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
	Studie 012	nein	ja	nein	nein	hoch
Erfassung der gastro-intestinalen Gesundheit mittels GSRS	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
Lebensqualität						
Erfassung der Lebensqualität durch SF-36v2	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
	Studie 012	nein	ja	nein	nein	hoch
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
	Studie 012	nein	ja	nein	nein	hoch
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
	Studie 012	nein	ja	nein	nein	hoch
Schwere und schwerwiegende UE	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
	Studie 012	nein	ja	nein	nein	hoch
Todesfälle	Studie 011	ja	nein	nein	nein	hoch
	Studie 012	nein	ja	nein	nein	niedrig

¹⁾ Das Verzerrungspotenzial wird trotz fehlender Verblindung als niedrig eingestuft, da es sich hierbei um objektiv erhobene Laborparameter handelt.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; SF-36v2: Short Form-36; GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale; UE: unerwünschte/s Ereignis/se, SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

2.6.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 9 bis

Tabelle 12.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Todesfälle (Studien 011 und 012)
Operationalisierung	<u>Operationalisierung:</u> Gemäß Dossier, Studienprotokoll und Studienbericht wurde das Auftreten von Todesfällen im Rahmen der Sicherheitsauswertung (unter SUE) abgebildet.
Bewertung	<u>Operationalisierung:</u> Definition und Erhebung des Endpunktes sind nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Anzahl der Todesfälle ist entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Kardialer kombinierter Endpunkt (Studie 012)
Operationalisierung	<u>Operationalisierung:</u> Klinischer kombinierter Endpunkt, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden kardialen Ereignissen von Baseline bis Monat 18: <ul style="list-style-type: none"> • Herzinfarkt • instabile Angina pectoris • neue, symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, Kardioversion, Herzschrittmacher, Implantation eines Defibrillators • Herzinsuffizienz (definiert nach NYHA-Klasse III oder IV) Zusätzlich wurde der kombinierte Endpunkt mit den genannten kardialen Ereignissen als Zeit bis zum ersten Auftreten operationalisiert. Das Auftreten eines der Ereignisse im Studienverlauf wurde für die jeweilige Behandlungsgruppe zusammengefasst. Darüber hinaus erfolgte eine separate Darstellung der einzelnen Endpunktkomponenten.
Bewertung	<u>Operationalisierung:</u> Definition und Erhebung des Endpunktes sind nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU stellt dar, dass kardiale Ereignisse eine häufige Todesursache der Morbus-Fabry-Erkrankung darstellen und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die Zusammenfassung der einzelnen patientenrelevanten Ereignisse in diesem kombinierten Endpunkt in der vorliegenden Indikation wird als gerechtfertigt erachtet. Die separate Darstellung der einzelnen kardialen Endpunktkomponenten wird begrüßt.
Endpunkt	Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt (Studie 012)
Operationalisierung	<u>Operationalisierung:</u> Klinischer kombinierter Endpunkt, gemessen als Anzahl der Patienten mit folgenden zerebrovaskulären Ereignissen von Baseline bis Monat 18: <ul style="list-style-type: none"> • Schlaganfall • TIA Das Auftreten eines der Ereignisse im Studienverlauf wurde für die jeweilige Behandlungsgruppe zusammengefasst. Darüber hinaus erfolgte eine separate Auswertung der

Morbidität	einzelnen Endpunktkomponenten.
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Definition und Erhebung des Endpunktes sind nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU stellt dar, dass zerebrovaskuläre Ereignisse eine häufige Komplikation der bei Morbus Fabry darstellen und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die Zusammenfassung der einzelnen patientenrelevanten Ereignisse in diesem kombinierten Endpunkt in der vorliegenden Indikation wird als gerechtfertigt erachtet. Die separate Darstellung der einzelnen zerebrovaskulären Endpunktkomponenten wird begrüßt.</p>
Endpunkt	Erfassung des Schmerzerlebens mittels BPI-SF (Studien 011 und 012)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Zur Erfassung des Schmerzerlebens wurde in den Studien 011 und 012 der Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) eingesetzt. Der BPI-SF ist ein Fragebogen zur Erfassung der wahrgenommenen Schmerzen der Patienten. Der Fragebogen enthält Items zur Schmerzintensität (sensorische Dimension), Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (reaktive Dimension) und Schmerzentlastung, Schmerzqualität und Einschätzung der Schmerzursache. Der Fragebogen wird von den Patienten selbstständig ausgefüllt und besteht aus 9 Fragen, die u. a. in weitere Items unterteilt sind: dazu zählt eine Frage zur Lokalisation der Schmerzen anhand eines Körperbildes, vier Fragen zur Schmerzintensität und eine Frage mit sieben Items zur Schmerzbeeinträchtigung sowie die Frage nach dem Prozentsatz der Schmerzlinderung durch Analgetika.</p> <div data-bbox="408 1151 1324 1729" data-label="Diagram"> <pre> graph LR subgraph ITEMS WP[Worst Pain] LP[Least Pain] AP[Average Pain] PN[Pain Now] RO[Relations with Others] EL[Enjoyment of Life] M[Mood] S[Sleep?] W[Walking] GA[General Activity] WR[Working] end subgraph CONSTRUCTS PS((Pain Severity)) REM((REM)) WAW((WAW)) I((Interference)) PPE((Patient Pain Experience)) end WP --> PS LP --> PS AP --> PS PN --> PS RO --> REM EL --> REM M --> REM S --> REM W --> WAW GA --> WAW WR --> WAW PS --> I REM --> I WAW --> I PS --> PPE I --> PPE </pre> </div> <p><u>Schmerzintensität (Pain Severity)</u> Auf Skalen von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen) wird jeweils die Schmerzintensität der „stärksten“, „marginalen“, „durchschnittlichen“ Schmerzen und „Schmerzen im Moment“ beschrieben. Ein Composite-Score der vier Items zu Schmerzintensität wird u. a. durch die FDA empfohlen. Der pU bewertet in den Zulassungsstudien ausschließlichen die Domäne Schmerzintensität und beurteilt diese anhand der 4 Items „stärkste“, „marginale“, „durchschnittliche“ Schmerzen und „Schmerzen im Moment“. Zur Erfassung der Schmerzintensität</p>

Morbidität	
	<p>verwendet der BPI-SF eine 11-stufige numerische Skala mit Werten von Null (0) bis Zehn (10). Der pU stellt in seinem Dossier die Fragen zur Schmerzintensität als Composite-Score aus den vier Fragen zur Schmerzintensität dar, d. h. der Durchschnittswert dieser Skalen wird ermittelt und angegeben. Wenn zwei oder mehr Fragen fehlen, wird der Composite-Score als ‚missing‘ gewertet.</p> <p>Ein niedrigerer Wert wird mit weniger Schmerz assoziiert.</p> <p><u>Studie 012</u> Nach Angaben aus dem SAP wurde eine zusätzliche Analyse für diejenigen Patienten durchgeführt, die zu Baseline bereits Schmerzen (> 0) hatten.</p> <p><u>Studie 011</u> Die zusätzliche Analyse für diejenigen Patienten, die zu Baseline bereits Schmerzen (> 0) hatten, wurde ebenfalls in der Studie 011 durchgeführt – allerdings wurde dies nicht im SAP präspezifiziert.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Allgemein ist die Operationalisierung nachvollziehbar. Gemäß SAP wurde in beiden Studien ebenfalls die Erfassung der Schmerzbeeinträchtigung (Pain Interference) geplant. Offen bleibt, ob diese Domäne bei den Patienten erhoben wurde und warum die Ergebnisse nicht dargestellt wurden.</p> <p><u>Validität:</u> Der pU argumentiert, dass Schmerzen für Morbus-Fabry-Patienten ein relevantes Symptom darstellen und daher als patientenrelevant anzusehen sei. Am häufigsten im angloamerikanischen Raum eingesetzt wurde der BPI-SF von Radbruch et al. (1999) in die deutsche Sprache übersetzt und validiert [19]. Er wird von der European Association for Palliative Care als Messinstrument für klinische Studien der Tumorschmerztherapie bei Tumorpatienten empfohlen, kann aber auch für andere schmerzbehaftete Erkrankungen verwendet werden [3]. Der Einschätzung des pU, dass der Composite-Score zur Erfassung der Schmerzen herangezogen werden kann, kann gefolgt werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die Erfassung des Schmerzempfindens wird insgesamt als patientenrelevant eingestuft. Es liegen jedoch keine Studien hinsichtlich eines klinisch relevanten Unterschiedes (MID) für Morbus-Fabry-Patienten vor, sodass die klinische Relevanz einer Veränderung im BPI-SF unklar bleibt.</p>
Endpunkt	Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRs (Studie 011)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) wurde speziell zur Erfassung gastrointestinaler Beschwerden entwickelt [20]. Sie besteht aus 15 Fragen, die auf einer Skala von 1 (keine Beschwerden) bis 7 (sehr starke Beschwerden) bewertet werden. Die Fragen sind in fünf Subskalen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abdominale Schmerzen (sowie schmerzhaftes Hungergefühl, Übelkeit) • Reflux (Sodbrennen und saures Aufstoßen) • Diarrhö (loser Stuhl und dringendes Bedürfnis zur Defäkation) • Verdauungsstörungen (Borborygmus, abdominale Distension, Aufstoßen, Flatulenzen) • Konstipation (Verstopfung, harter Stuhl, Gefühl der unvollständigen Entleerung) <p>Ein hoher Summenscore steht für eine schlechte Magen-Darm-Funktion.</p> <p>Jede Subskala wird zu den definierten Erhebungszeitpunkten der Studie zusammengefasst und die Veränderung zu Baseline bewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Analyse der GSRs bei Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn gastrointestinale Symptome aufwiesen. Diese Analyse zielte darauf ab, den Ein-</p>

Morbidität	
	fluss von Migalastat hinsichtlich der Veränderung bei schon bestehenden Symptomen zu untersuchen.
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Insgesamt ist die Operationalisierung nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Es liegen keine Validierungsstudien für Morbus-Fabry-Patienten vor. Die GSRS wurde lediglich für andere gastrointestinale Anwendungsgebiete hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit und Validität untersucht (z. B. Refluxösophagitis, Reizdarmsyndrom) [5,15,20,23], sodass die Anwendbarkeit und Übertragbarkeit der GSRS auf Patienten mit Morbus Fabry fraglich ist.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der pU argumentiert, dass Patienten mit Morbus Fabry häufig an gastrointestinalen Symptomen wie z. B. Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung leiden. Der pU stellt dar, dass gastrointestinale Schmerzen für Morbus-Fabry-Patienten ein relevantes Symptom sind und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt.</p>
Endpunkt	GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren der Niere (primärer Endpunkt der Studie 011)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Der Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der GL-3-Inklusionen von Baseline bis Monat 6 war primärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Die Auswertung der GL-3-Inklusionen erfolgte mittels histologischer Auswertungen von Nierenbiopsien durch drei externe, verblindete Nephrologen. Der Vorgang zur Entnahme der Nierenbiopsien wurde in einem Manual geregelt.</p> <p>Die Biopsie der Nieren wurde zu Studienbeginn, nach 6 und nach 12 Monaten durchgeführt. Ein Pathologe übernahm jeweils die Auswahl der 300 Kapillaren in bis zu 8 Schichten jeder Probe, welche untersucht werden sollten. Die anderen beiden Pathologen haben die verblindete Bewertung vorgenommen, indem sie die Anzahl der GL3-Inklusionen bestimmten. Bei starken Abweichungen in der Bewertung nahm der initial auswählende (dritte) Pathologe eine Einordnung vor. Da jede Probe von zwei Pathologen zu zwei Zeitpunkten ausgezählt wurde, konnten schließlich vier Werte für die Auswertung der GL3-Inklusionen gemittelt werden.</p> <p>Dargestellt ist neben der Veränderung der Anzahl der GL-3-Inklusionen von Baseline zu Monat 6 ebenfalls eine a priori definierte Responderanalyse für Phase 1 der Studie.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Allerdings bleibt der Stellenwert einer routinemäßigen Durchführung von Nierenbiopsien im Versorgungsalltag unklar.</p> <p><u>Validität:</u> Der pU argumentiert zwar, dass ein Rückgang der GL-3-Inklusionen ein Indikator für die Wiederherstellung der Funktion des Enzyms α-GAL A darstellen würde. Im Dossier referenziert der pU eine Analyse von Thurberg et al. (2002) und schlussfolgert, dass GL-3 „die normale Nierenfunktion [erhält] und [...] bei Fabry-Patienten der Niereninsuffizienz vor[beugt]“ [24]. Anhand der Studie kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass der Endpunkt GL-3-Inklusion ein validiertes Surrogat für den Erhalt der Nierenfunktion darstellt.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Da es sich bei der GL-3-Inklusion um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt, jedoch nicht als patientenrelevanter Surrogat erachtet.</p>

Morbidität	
Endpunkt	Jährliche Veränderung der $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ (primäre Endpunkt der Studie 012)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Zur Messung der GFR wurde die Plasma-Clearance von Iohexol (Omnipaque®) erfasst. Iohexol ist ein jodhaltiges Kontrastmittel, das ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, wodurch die renale Clearance bestimmt werden kann.</p> <p>Bei dieser Untersuchung wurde strikt darauf geachtet, dass ein Arm für die Verabreichung und der andere Arm für die Probenentnahme verwendet wurde. Es wurde an jedem Untersuchungstag eine 5ml-Dosis des Kontrastmittels Omnipaque® (enthält 3,235 g Iohexol) in eine periphere Vene beim Patienten verabreicht und mit 10 ml Kochsalzlösung nachgespült. Die Proben wurden nach der Entnahme binnen 60 Minuten zentrifugiert und eingefroren (-20° Celsius). Der pU gibt an, dass die jeweiligen Iohexol-Konzentrationen in externen Laboratorien (Covance Bioanalytical Services, LLC, Indianapolis) mittels eines validierten Assays bestimmt wurden.</p> <p>Eine weitere Methode zur Berechnung der GFR ist die Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Der pU gibt zur Berechnung folgende Formel an:</p> $141 \times \min(\text{Serumkreatinin}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Serumkreatinin}/\kappa, 1) - 1,209 \times 0,993 (\text{Alter}) \times 1,1018 (\text{falls weiblich}) \times 1,159 (\text{falls farbige})$ <p>[wobei zur Berechnung $\kappa = 0,7$ bei Frauen und $\kappa = 0,9$ bei Männern sowie $\alpha = -0,329$ bei Frauen und $\alpha = -0,411$ bei Männern verwendet wird; min steht für das Minimum des Serumkreatinins/κ oder 1, max steht für das Maximum des Serumkreatinins /κ oder 1].</p> <p>Der Verlauf der eGFR wurde mittels einer linearen Regression in einem zentralisierten Verfahren, d. h. nicht am Studienzentrum selbst, ermittelt.</p> <p>Die Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der Veränderungsrate von $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline zu Monat 18 von Migalastat gegenüber ERT konnte auf zwei Wegen bestimmt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Prozentsatz der Breite des 95%-KI von Migalastat, welcher bei oder oberhalb der unteren Grenze des 95%-KI von ERT liegt, wurde berechnet. Lag dieser Prozentsatz über 50 %, wurde Vergleichbarkeit angenommen. • Wenn die jährliche Rate der Veränderung der $mGFR_{iohexol}$ von Migalastat um nicht mehr als 2,2 ml/min/1,73 m²/Jahr unter der Rate der ERT liegt, wird Vergleichbarkeit angenommen. Gemäß den Angaben des Studienberichtes basiert die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 2,2 ml/min/1,73 m²/Jahr auf der kleinsten erwarteten Rate der eGFR-Abnahme nach 18 Monaten bei Patienten mit Agalsidase alfa. Der pU bezieht sich bei der kleinsten erwarteten Rate der eGFR-Abnahme nach 18 Monaten auf Analysen, in der Patienten 18 Monate mit ERT (Replagal: Agalsidase alfa) behandelt wurden [21,26]
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierungen sind nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Gemäß den Angaben des pU im Dossier geht nicht hervor, dass der Endpunkt GFR ein validiertes Surrogat für den Erhalt der Nierenfunktion darstellt. Zudem legt der pU keine Studien zur Ableitung eines klinisch relevanten Unterschiedes (MID) für die betreffende Patientenpopulation vor. Die Validität des Endpunkts bleibt somit unklar.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Da es sich um den primären Endpunkt der Studie handelt, wird dieser ergänzend dargestellt, jedoch nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p>

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36v2 (Studien 011 und 012)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Zur Operationalisierung der Lebensqualität wurde die Version 2 des SF-36 (SF-36v2) eingesetzt.</p> <p>Der SF-36-Fragebogen beinhaltet acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden sowie zwei Summenskalen (körperliche Summenskala (PCS) und mentale Summenskala (MCS)).</p> <p>Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.</p> <p>Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.</p> <p>Die PCS und die MCS werden von den Subskalen abgeleitet und als Veränderung zu Baseline zu Monat 6 und Monat 18 dargestellt. Jede der acht Subskalen wird für jede Behandlungsgruppe deskriptiv berichtet.</p> <p>Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der Subskalen des SF-36v2, bei der Patienten mit normalen Werten zu Baseline ausgeschlossen wurden, um nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die schon eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität vor der Behandlung wahrnahmen (Score unter 45).</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität:</u> Der SF-36v2 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den PCS und MCS beschreibt das Manual eine MID von 3 Punkten [25].</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die Erfassung der Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen.</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse, schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Studien 011 und 012)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unter der Medikation unerwartet auftretende medizinische Ereignis. Dieses Ereignis musste jedoch nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laboregebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, welche im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stehen. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.</p> <p>UE können ebenso den Beginn einer neuen Erkrankung oder den erneuten Ausbruch eines bestehenden Leidens darstellen.</p> <p>Mit Zustimmung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach dem letzten Behandlungsbesuch wurden UE im Case Report Form erfasst. UE wurden bei jedem Klinikbesuch bewertet und die Studienteilnehmer wurden aufgefordert jedes UE, dass während der Studie auftrat, dem Prüfpersonal mitzuteilen. Jedes UE wurde vom Prüfarzt hinsichtlich der Schwere und des möglichen Zusammenhangs mit dem Studienmedikament bewertet.</p> <p>Die UE wurden in folgende Kategorien unterteilt / folgenden Kategorien zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Bewusstsein über Symptome oder Ereignisse, die jedoch keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten habe. • 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. <p>Als schweres und schwerwiegendes UE (SUE) wurde jedes UE gewertet, das einer der folgenden Beschreibungen entspricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • endet mit dem Tod des Patienten • bedroht das Leben des Patienten • erfordert oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt des Patienten • führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung • eine angeborene Anomalie, ein Geburtsfehler oder ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um o. g. Ereignisse zu vermeiden <p>Eine Zusammenfassung der UE und SUE erfolgt nach SOC (MedDRA).</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität & Patientenrelevanz:</u> Die Erfassung der UE und SUE ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen.</p>
Endpunkt	Therapieabbrüche aufgrund von UE (Studien 011 und 012)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Studienabbrüche wegen UE sind als solche Ereignisse definiert, die zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang zur erhaltenen Behandlung bestand.</p>

Sicherheit	
Bewertung	<u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die Erfassung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen.

2.6.4 Statistische Methoden

Die Diagnostik des Morbus Fabry umfasste in beiden Studien eine GLA-Genotypisierung, um die Amenability (Sensitivität) gegenüber Migalastat zu bestätigen. Hierfür wurde in den Studien nach der Rekrutierung der Patienten ein GLA-Mutationsassay (HEK-293 Trial Assay) angewendet. Bei diesem Test wurde nach Zugabe von 10 µM Migalastat das Ansprechen der Zellen auf Migalastat ausgewertet und eine Mutation als Migalastat-amenable definiert, wenn ein relativer Anstieg der α-GAL-A-Aktivität von ≥ 1,2-fach über dem Ausgangswert und ein absoluter Anstieg auf ≥ 3 % der Enzymaktivität des Wildtyps bestand.

Während der Laufzeit der Phase-III-Studien wurde das Testsystem zur Identifizierung von amenable-Mutationen einem externen Labor zur Validierung nach good laboratory practice (GLP) übergeben um die Qualitätskontrolle, Präzision und Konsistenz der Ergebnisse zu verbessern. Der zunächst angewendete HEK-293 Trial Assay zum Test der Amenability wurde daraufhin auf den GLP-HEK Assay umgestellt. Die Kriterien, nach denen Amenability bestätigt wird, blieben dieselben wie im HEK Trial Assay. 531 Proben von Patienten aus den Migalastat-Phase-II- und III-Studien wurden mit dem GLP-HEK Assay erneut getestet, wobei 17 Patienten in der Studie 011 und 4 Patienten in der Studie 012 als nicht-amenable eingestuft wurden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Auswertungspopulation auf Basis des GLP-HEK Assays

Studie	ITT-Population (N)	amenable-Population (N)
011 ¹⁾	67 (34 Migalastat, 33 Placebo)	50 (28 Migalastat, 22 Placebo)
012 ²⁾	60 (36 Migalastat, 24 ERT)	52 (34 Migalastat-Gruppe, 18 ERT-Gruppe)

¹⁾ Auswertungspopulation nachträglich definiert und als amenable-Population bezeichnet (17 Patienten wurden durch den GLP-HEK Assay als nicht-amenable eingestuft).

²⁾ Auswertungspopulation a priori durch die mITT definiert (4 Patienten wurden durch den GLP-HEK Assay als nicht-amenable eingestuft).

2.6.4.1 Studie 011

Fallzahlplanung

Die Fallzahlberechnung beruhte auf dem primären Endpunkt Veränderung der durchschnittlichen Anzahl der GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren von Baseline zu Monat 6 für die Studienphase 1. Es wurden folgende Annahme getroffen:

- Randomisierungsverhältnis 1:1
- H_0 : der prozentuale Erfolg im 6. Monat in der Interventionsgruppe ist gleich dem prozentualen Erfolg im 6. Monat in der Kontrollgruppe (am Ende von Studienphase 1).
- H_1 : der prozentuale Erfolg im 6. Monat in der Interventionsgruppe ist nicht gleich dem prozentualen Erfolg im 6. Monat in der Kontrollgruppe (am Ende von Studienphase 1).

- Prozentualer Erfolg ist hierbei definiert als die Reduzierung der durchschnittlichen Anzahl der GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren um mindesten 50 % nach 6 Monaten.

Für die Testung der Hypothesen wurde der exakte Test nach Fisher und ein α von 0,05 gewählt. Es wurden 30 Patienten pro Gruppe geplant und darunter eine 10%ige Anzahl an Patienten angenommen, von denen keine Nierenbiopsie-Werte zu Monat 6 vorliegen und daher als Failures gewertet werden müssen.

Studienpopulationen

Es wurden folgende Auswertungspopulationen definiert:

- **ITT-Population:** Enthält alle randomisierten Patienten unabhängig von ihrer Teilnahme an der Studie jenseits ihrer Randomisierung. Patienten werden entsprechend ihrer ursprünglichen randomisierten Behandlungsgruppe analysiert.
- **mITT-Population:** Umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen sowohl zu Baseline als auch zur Visite nach 6 Monaten eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde.
- **PP-Population:** Umfasst alle Patienten der mITT-Population und wird ergänzt um den Zusatz, dass keine größeren Protokollverletzungen bestehen durften (Non-Compliance, Nierenbiopsie im 6. Monate nach weniger als 5 Monaten Behandlung durchgeführt, Anwendung verbotener Begleitmedikation wie: Fabrazyme (Agalsidase beta), Replagal (Agalsidase alfa), Glyset (Miglitol) und Zavesca (Miglustat)).
- **Safety-Population:** Umfasst alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten werden entsprechend ihrer ursprünglichen randomisierten Behandlungsgruppe analysiert.
- **amenable-Population:** Darüber hinaus wurde entsprechend der Patienteneinstufung durch den GLP-HEK Assay die ITT „population excluding non-amenable subjects“ (amenable-Population) definiert.

Die primären Analysen der Endpunkte in der Studienphase 1 basieren auf der ITT-Population. Die mITT- und die PP-Population wurden als Sensitivitätsanalyse unterstützend zur Auswertung des primären Endpunkts, nicht aber für die sekundären und tertiären Endpunkte herangezogen. Die Safety-Population bildet die Grundlage für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte der Studie. Im Dossier wurden für alle Morbiditäts- und Lebensqualitäts-endpunkte aus beiden Studien jeweils die Populationen der amenable-Patienten ausgewertet. Diesem Vorgehen wird in der Nutzenbewertung gefolgt und als für die Nutzenbewertung relevante Auswertungspopulation gewählt.

Statistische Hypothesen und Tests

Alle statistischen Auswertungen basieren auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$.

Das Ergebnis des primären Endpunktes wird als Häufigkeit und Anteil des Behandlungserfolgs nach Behandlungsgruppen und Geschlecht angegeben. Zusätzlich werden die beiden Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht verglichen. Dargestellt werden die Ergebnisse mittels p-Wert und dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (-KI) für das Odds Ratio.

Die Analyse der Endpunkte SF-36, BPI und GSRS erfolgte mittels einer ANCOVA-Analyse mit Geschlecht und Baselinewert als Kovariate.

Subgruppenanalysen

Es wurden für alle Endpunkte folgende Subgruppen berichtet:

- Alter (\leq Median / $>$ Median),
- Geschlecht (männlich / weiblich) und
- BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / $> 25 \text{ kg/m}^2$).

Die Ergebnisse werden nur berichtet, sofern ein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation vorliegt.

2.6.4.2 Studie 012

Fallzahlplanung

Gemäß dem Studienprotokoll (Amendment 3) war die Studie nicht darauf ausgerichtet (gepowert) eine bestimmte statistische Hypothese zu testen. Die Veränderung der $\text{GFR}_{\text{Iohexol}}$ von Baseline wurde in jeder der beiden Behandlungsgruppen wie auch die entsprechenden 95%-KI geschätzt. Die Vergleichbarkeit von Migalastat zu ERT wird der Prozentsatz der Breite des 95%-KI von Migalastat sein, welcher bei oder oberhalb der unteren Grenze des 95%-KI von ERT liegt. Liegt dieser Prozentsatz über 50 % wird Vergleichbarkeit angenommen.

Die nicht formale Fallzahlberechnung beruhte auf dem primären Endpunkt hinsichtlich einer Veränderung der glomerulären Filtrationsrate mittels Iohexol ($\text{mGFR}_{\text{Iohexol}}$) von Baseline zu Monat 18. Folgende Annahmen wurden getroffen:

- Die geplante und vorab festgelegte Stichprobengröße lag bei 50 Patienten (30 in der Migalastat-Gruppe und 20 in der ERT-Gruppe)
- Die jährliche Senkung von $\text{mGFR}_{\text{Iohexol}}$ in der ERT-Gruppe wurde zwischen 2 und 4 ml/min/1,73 m² mit einer Standardabweichung zwischen 7,5 und 8,5 ml/min/1,73 m² geschätzt
- Bei Bestätigung dieser Annahme ist eine Fallzahl von ca. 50 Patienten ausreichend, um eine „substantial“ Überlappung des 95%-KI für beide Behandlungsgruppen für die Veränderung von $\text{mGFR}_{\text{Iohexol}}$ von Baseline zu Monat 18 zu erreichen.

Studienpopulationen

Es wurden folgende Auswertungspopulationen definiert:

- **ITT-Population:** Enthält alle randomisierten Patienten unabhängig von ihrer Teilnahme an der Studie jenseits ihrer Randomisierung. Patienten werden entsprechend ihrer ursprünglichen randomisierten Behandlungsgruppe analysiert.
- **mITT-Population (amenable-Population):** Umfasst alle randomisierten Patienten, die im GLP-validierten Assay als amenable klassifiziert wurden. Darüber hinaus mussten die Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die primären Endpunkte $\text{mGFR}_{\text{Iohexol}}$ und $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ mussten sowohl zu Baseline als auch Post-Baseline gemessen worden sein.
- **PP-Population:** Umfasst alle Patienten der mITT-Population, die die 18-monatige Behandlungsphase abgeschlossen haben und bei denen keine größeren Protokollverletzungen dokumentiert wurden: Absetzen von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACEI), Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) und Renin-Inhibitoren (RI), Zugabe von ACEI/ARB/RI und klinisch bedeutsame Veränderungen in der Gabe von ACEI/ARB/RI.

- **Safety-Population:** Umfasst alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten werden entsprechend ihrer ursprünglichen randomisierten Behandlungsgruppe analysiert.

Die primäre Auswertungspopulation für alle Endpunkte war die mITT-Population, die der amenable-Population entspricht. Für die primären Endpunkte wurden zusätzliche Auswertungen anhand der ITT- und PP-Population durchgeführt. Die Safety-Population bildet die Grundlage für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte der Studie.

Statistische Tests

Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat gegenüber ERT, bei Patienten, die bereits ERT erhielten. Die Studie wurde nicht gepowert, um eine bestimmte statistische Hypothese zu testen.

Alle statistischen Auswertungen basieren auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ und einem 95%-KI, sofern nicht anders spezifiziert.

Die Veränderungsrate von $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline zu Monat 18 erfolgt im Rahmen einer Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung folgender Faktoren: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Alter, Baseline-GFR ($mGFR_{iohexol}$ oder $eGFR_{CKD-EPI}$) und Baseline-Gesamtprotein im 24-h-Urin. Die deskriptive Analyse für die Veränderung der primären Endpunkte von Baseline zu Monat 18 wird für jede Behandlungsgruppe unter Berücksichtigung der Methode der kleinsten Quadrate (LS: least squares) und einem 95%-KI erzeugt. Der primäre Endpunkt wurde nicht auf statistische Überlegenheit sondern auf Vergleichbarkeit gegenüber ERT getestet.

Die Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der Veränderungsrate von $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline zu Monat 18 von Migalastat gegenüber ERT konnte auf zwei Wegen bestimmt werden:

- Der Prozentsatz der Breite des 95%-KI von Migalastat, welcher bei oder oberhalb der unteren Grenze des 95%-KI von ERT liegt, wurde berechnet. Lag dieser Prozentsatz über 50 %, wurde Vergleichbarkeit angenommen.
- Wenn die jährliche Rate der Veränderung der $mGFR_{iohexol}$ von Migalastat um nicht mehr als $2,2 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2/\text{Jahr}$ unter der Rate der ERT liegt, wird Vergleichbarkeit angenommen. Gemäß den Angaben des Studienberichtes basiert die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von $2,2 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2/\text{Jahr}$ auf der kleinsten erwarteten Rate der eGFR-Abnahme nach 18 Monaten bei Patienten mit Agalsidase alfa. Der pU bezieht sich bei der kleinsten erwarteten Rate der eGFR-Abnahme nach 18 Monaten auf Analysen, in der Patienten 18 Monate mit ERT (Replagal: Agalsidase alfa) behandelt wurden [19,23]

Für die kombinierten klinischen Endpunkte wurden sowohl die Gesamtanzahl an Ereignissen als auch der Anteil der Patienten mit einem Ereignis einschließlich des zugehörigen jeweiligen 95%-KI für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Mittels einer Kaplan-Meier-Kurve wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines kombinierten Endpunkts dargestellt und das Hazard Ratio (HR) einschließlich 95%-KI basierend auf dem Cox proportional hazard Model adjustiert für Behandlung, Geschlecht und Proteinurie berechnet.

Die Analyse der Endpunkte SF-36 und BPI erfolgte mittels einer ANCOVA-Analyse mit Geschlecht und Baselinewert als Kovariate.

Subgruppenanalysen

Es wurden für alle Endpunkte folgende Subgruppen berichtet:

- Alter (\leq Median / $>$ Median),
- Geschlecht (männlich / weiblich) und
- BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / $> 25 \text{ kg/m}^2$)
- Ethnie, genetisch (weiß / andere)
- Proteinurie zu Baseline (gering: $\leq 0,3 \text{ g/24 h}$ / hoch: $>0,3 \text{ g/24 h}$)

Die Darstellung der Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt nur, sofern ein Beleg ($p \leq 0,05$) oder mindestens ein Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation vorliegt.

2.7 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.7.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Entsprechend der Zulassung stehen im Fokus der Nutzenbewertung Patienten mit *amenable*-Mutationen im *GLA*-Gen. Diesbezüglich werden für die Nutzenbewertung die nachträglich definierte *amenable*-Auswertungspopulation der Studie 011 und die mITT-Population der Studie 012 herangezogen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Auswertungspopulation für die Nutzenbewertung

Studie	Amenable-Population (N)
011 ¹⁾	50 (Migalastat (N=28) vs. Placebo (N=22))
012 ²⁾	52 (Migalastat (N=34) vs. ERT (N=18))

¹⁾ Auswertungspopulation nachträglich definiert und als *amenable*-Population bezeichnet.

²⁾ Auswertungspopulation a priori durch die mITT-Population definiert.

Abkürzungen: ERT = Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)

Da die Auswertungspopulation der Studie 011 erst nachträglich definiert wurde und der pU für das Patientenkollektiv keine Baselinedaten vorgelegt hat, basiert die Charakterisierung der Studienpopulation auf der Safety-Population. In der Studie 012 wurde die mITT-Population a priori definiert. Dennoch gibt der pU nicht zu allen demographischen Charakteristika Baselinedaten an, weshalb hier ebenfalls die Baselinedaten der Safety-Population dargestellt werden.

2.7.1.1 Studie 011

Während alle Patienten aus der Migalastat-Gruppe (N=34) die doppelblinde Studienphase 1 beendeten, waren dies in der Placebo-Gruppe 30 von 33 Patienten. Sowohl die gesamte Behandlungsdauer als auch die Behandlungsdauer für die Studienphase 1 waren zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Allgemeine Angaben der Studie 011

Studie 011	Migalastat	Placebo
Randomisierte Patienten, n	34	33
Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n (%)	34(100)	33 (100)
Anzahl der Patienten in der nachträglich definierten amenable-Population, n (%)	28 (82)	22 (67)
Patienten, die an der doppelblinden Phase 1 teilnahmen, n (%)	34 (100)	33 (100)
Patienten, die die doppelblinden Phase 1 beendeten, n (%)	34 (100)	30 (91)
Abbruch der doppelblinden Phase 1, n (%)	0	3 (9)
aufgrund von Schwangerschaft, n (%)	0	1 (3)
Einverständnis zurückgezogen, n (%)	0	2 (3)
Behandlungsdauer insgesamt (Monate) ¹⁾		
n	34	32
MW (SD)	21,67 (5,23)	22,56 (6,63)
Median (min;max)	23,70 (5,7;25,6)	23,74 (1,2;34,6)
Behandlungsdauer Phase 1 (Monate)		
n	34	32
MW (SD)	5,91 (0,21)	6,11 (1,46)
Median (min;max)	5,95 (5,3;6,3)	6,01(1,2;11,0)

¹⁾ Exposition über die gesamte Studie ist definiert als:
(Datum der letzten Studiendosis – Datum der ersten Studiendosis + 1) x 12 / 365,25.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

In der Safety-Population der Studie 011 sind die Patienten in der Placebo-Gruppe im Median 9 Jahre älter als in der Migalastat-Gruppe; zudem waren in beiden Behandlungsgruppen knapp doppelt so viele Frauen wie Männer eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte im Median vor 5 Jahren in der Placebo-Gruppe und vor 4,1 Jahren in der Migalastat-Gruppe. Entsprechend der Baseline-Charakteristik erhielten 12 Patienten (36 %) in der Placebo-Gruppe und 5 Patienten (15 %) in der Migalastat-Gruppe zuvor eine ERT-Behandlung. Während 6 Patienten in der Migalastat-Gruppe ACEI, ARB oder RI erhielten, waren dies in der Placebo-Gruppe 13 Patienten (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie 011 (Safety-Population)

	Migalastat (N=34)	Placebo (N=33)
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	40,0 (13,29)	44,5 (10,18)
Median (min;max)	37,0 (16;68)	46,0 (24;64)
<i>Alter, n (%)</i>		
≤ 65 Jahre	33 (97)	33 (100)
> 65 Jahre	1 (3)	0 (0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	12 (35)	12 (36)
weiblich	22 (65)	21 (64)
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	32 (94)	33 (100)
andere	2 (6)	0 (0)

	Migalastat (N=34)	Placebo (N=33)
<i>Jahre seit Diagnose</i> ³⁾ MW (SD) Median (min;max)	5,7 (6,76) 4,1 (0;34)	7,1 (7,84) 5,0 (0;34)
<i>Proteinurie, n (%)</i> > 150 mg/24 h > 300 mg/24 h > 1000 mg/24 h	20 (59) 9 (26) 3 (9)	24 (73) 13 (39) 3 (9)
<i>Urin Albumin:Kreatinin Ratio (mg/mmol)</i> ^{2),4)} MW (SD) Median (min;max)	18,83 (36,404) 5,55 (0,3;162,4)	26,71 (47,259) 8,65 (0,3;204,0)
<i>Urin Protein:Kreatinin Ratio (mg/mmol)</i> ^{2),5)} MW (SD) Median (min;max)	31,85 (44,33) 16,72 (3,6;195,9)	41,39 (55,08) 19,04 (5,2;246,2)
<i>mGFR_{Iohexol} (ml/min/1,73 m²)</i> ^{2),3)} MW (SD) Median (min;max)	83,41 (30,31) 88,80 (4,6;136,9)	86,03 (24,51) 87,40 (35,2;133,9)
<i>eGFR_{CKD-EPI} (ml/min/1,73 m²)</i> MW (SD) Median (min;max)	95,4 (28,51) 97,4 (41;164)	93,8 (20,64) 98,1 (45;127)
<i>Gebrauch von ACEI/ARB/RI zu Baseline, n (%)</i> ja nein	6 (18) 28 (82)	13 (39) 20 (61)
<i>Anzahl der Patienten, die zuvor ERT erhalten hatten, n (%)</i>	5 (15)	12 (36)

¹⁾ Nur Zentren in den USA.

²⁾ Ein Patient in der Migalastat-Gruppe wurde nicht erfasst (n=33).

³⁾ Ein Patient in der Placebo-Gruppe wurde nicht erfasst (n=32).

⁴⁾ Urin Albumin:Kreatinin Ratio: kalkuliert als mg Albumin pro 24-h-Urin-Sammlung / mmol Kreatinin pro 24-h-Urin.

⁵⁾ Urin Protein:Kreatinin Ratio: kalkuliert als mg Protein pro 24-h-Urin-Sammlung / mmol Kreatinin pro 24-h-Urin.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ACEI: Angiotensin Converting Enzym Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ERT: Enzyersatztherapie; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; RI: Renin-Inhibitor

In Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline liefert der pU ausschließlich Daten zu den Unterschieden zwischen Männern und Frauen in der amenable-Population. In der Studie 011 zeigen sich bei 88 % der Frauen und bei allen Männern Symptome in mehr als einem Organsystem (siehe Tabelle 17). Es bleibt dennoch unklar, wie sich die Schwere der Erkrankung auf die einzelnen Behandlungsgruppen verteilt.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation bezogen auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline der Studie 011 (amenable-Population)

	Frauen (N=32) n (%)	Männer (N=18) n (%)
Beteiligung mehrerer Organsysteme (≥ 2)	28 (88)	18 (100)
Angiokeratome	11 (35)	11 (61)
Herz ¹⁾	11 (35)	14 (78)
ZNS ²⁾	15 (47)	12 (67)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Migalastat

	Frauen (N=32) n (%)	Männer (N=18) n (%)
Neuropathische Schmerzen	24 (75)	11 (61)
Niere ³⁾	20(63)	14 (78)
Gastrointestinaltrakt	18 (56)	9 (18)

¹⁾ Vorhergehende kardiale Ereignisse.

²⁾ Schlaganfall, TIA, Tinnitus, Hörverlust.

³⁾ Baseline eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 24-h-Proteinurie ≥ 300 mg

Die Bewertung der Symptome nach Organsystem basieren auf der Anamnese der Patienten.

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem

Begleitmedikation

In der Safety-Population erhielten alle Patienten (N=67) im Verlauf der Studienphase 1 unterschiedliche Begleitmedikationen. Die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe waren Paracetamol (34 %), Acetylsalicylsäure (31 %) und Lidocain (24 %). Während in der Migalastat-Gruppe am häufigsten Paracetamol (35 %) verabreicht wurden, war dies in der Placebo-Gruppe Acetylsalicylsäure (36 %). Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikationen sind Medikamente zur Behandlung der Symptomatik: die Wirkstoffe Ibuprofen (24 vs. 12 %) und Multivitaminpräparate (18 vs. 6 %) wurden zu einem höheren Prozentsatz in der Migalastat-Gruppe eingesetzt. Ein kleinerer Anteil der Migalastat-Patienten erhielt ACEI, ARB oder RI in Phase 1 (24 %) verglichen mit den Placebo-Patienten (48 %). Wirkstoffe der Gruppe NSAID wurden in ähnlicher Verteilung zwischen den Gruppen von insgesamt 36 % der Patienten eingenommen – mit Ibuprofen als meist vertretenem Wirkstoff (16 %).

2.7.1.2 Studie 012

Während 34 von 36 Patienten (94 %) in der Migalastat-Gruppe die 18-monatige Behandlungsphase beendeten, waren dies in der ERT-Gruppe 18 von 24 Patienten (86 %) – dies entspricht der mITT-Population. Die 8 ausgeschlossenen Patienten in der mITT-Population waren 4 Patienten (in jeder Gruppe 2), die durch den validierten GLP-HEK Assay als nicht-amenable eingestuft wurden. Die anderen 4 Patienten in der ERT-Gruppe hatten entweder fehlende Post-Baselinewerte für mGFRiohexol oder zogen ihre Einverständniserklärung vor der ersten Studienmedikation (N=3) zurück (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Allgemeine Angaben der Studie 012

Studie	Migalastat	ERT
Randomisierte Patienten, n (%)	36 (100)	24 (100)
Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n (%)	36 (100)	24 (100)
Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n (%)	36 (100)	21 (88)
Anzahl der Patienten in der mITT-Population, n (%)	34 (94)	18 (75)
aus der Auswertungspopulation der mITT-Population		
ausgeschlossen, n (%)	2	6
da auf Basis des GLP-HEK Assays als non-amenable eingestuft	2 (6)	2 (8)
fehlende Post-Baselinewerte für mGFRiohexol	0	1(4)
Einverständnis zurückgezogen ¹⁾	0	3 (13)

Studie	Migalastat	ERT
Behandlungsdauer insgesamt (Tage) ²⁾		
n	32	21
MW (SD)	522,19 (91,05)	476,67 (106,53)
Median (min;max)	540 (106;574)	524 (155;540)

¹⁾ Einverständnis vor der ersten Studienmedikation zurückgezogen.

²⁾ Exposition über die randomisierte Behandlungsphase ist definiert als: (Datum der letzten Studiendosis während der Randomisierungsphase – Datum der ersten Studiendosis) + 1

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

Für die demographischen Baselinedaten lagen ebenfalls Angaben für die mITT-Population vor, die vergleichbar mit den Werten der Safety-Population sind. Im Median waren die Patienten in der Migalastat-Gruppe 8 Jahre älter als die der ERT-Gruppe. In der Migalastat- und ERT-Gruppe nahmen jeweils mehr weibliche als männliche Patienten an der Studie teil (56 zu 44 % vs. 57 zu 43 %). Die Diagnosestellung erfolgte im Median vor 9,4 Jahren in der Placebo-Gruppe und vor 4,5 Jahren in der Migalastat-Gruppe (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline der Studie 012 (Safety-Population)

	Migalastat (N=36)	ERT (N=21)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	50,5 (13,76)	46,3 (14,91)
Median (min;max)	54,0 (18;70)	48,0 (18;72)
<i>Alter, n (%)</i>		
≤ 65 Jahre	33 (92)	19 (90)
> 65 Jahre	3 (8)	2 (10)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	16 (44)	9 (43)
weiblich	20 (56)	12 (57)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	29 (81)	19 (90)
asiatisch	5 (14)	2 (10)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (3)	0
mehrere	1 (3)	0
<i>Ethnie, n (%)¹⁾</i>		
hispanisch oder lateinamerikanisch	0 (0)	1 (11)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	7 (54)	6 (67)
japanisch	5 (38)	2 (22)
unbekannt/fehlend	1 (8)	0 (0)
<i>Jahre seit Diagnose</i>		
MW (SD)	10,2 (11,76)	13,4 (12,47)
Median (min;max)	4,5 (1;43)	9,4 (1;39)
<i>ERT zu Baseline, n (%)</i>		
Agalsidase beta	11 (31)	8 (38)
Agalsidase alfa	24 (67)	13 (62)
<i>24-h-Proteinurie zu Baseline (mg/24 h)</i>		
MW (SD)	267 (411,15)	360 (693,27)
Median (min;max)	129 (0;2282)	108 (0;3154)

	Migalastat (N=36)	ERT (N=21)
24-h-Proteinurie zu Baseline, n (%)		
< 100 mg/24 h	15 (42)	9 (43)
≥ 100 mg/24 h	21 (58)	12 (57)
<i>Urin Albumin:Kreatinin Ratio (mg/mmol)^{2),3),5)}</i>		
MW (SD)	13,40 (28,13)	18,75 (43,87)
Median (min;max)	2,60 (0,34;155,94)	4,46 (0,45;196,96)
<i>Urin Protein:Kreatinin Ratio (mg/mmol)^{2),4),5)}</i>		
MW (SD)	23,41 (36,61)	27,80 (53,58)
Median (min;max)	12,69 (0;200,18)	10,65 (0;240,76)
<i>mGFR_{iohexol} (ml/min/1,73 m²)⁵⁾</i>		
MW (SD)	82,37 (18,11)	83,58 (23,94)
Median (min;max)	81,30 (51,7;124,0)	85,10 (33,0;132,2)
<i>mGFR_{iohexol}, n (%)</i>		
< 60 ml/min/1,73 m ²	4 (11)	3 (14)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	32 (89)	18 (86)
<i>eGFR_{CKD-EPI} (ml/min/1,73 m²)⁵⁾</i>		
MW (SD)	89,58 (22,20)	95,78 (19,20)
Median (min;max)	85,91 (51,33;145,12)	96,84 (44,83;129,52)
<i>Gebrauch von ACEI/ARB/RI zu Baseline, n (%)</i>		
ja	16 (44)	11 (52)
nein	20 (56)	10 (48)

¹⁾ Nur Zentren in den USA und Japan.

²⁾ Jeweils von einem Patienten in der Migalastat- und ERT-Gruppe liegen keine Daten vor (Migalastat: N=35; ERT: N=20).

³⁾ Urin Albumin:Kreatinin Ratio: kalkuliert als mg Albumin pro 24-h-Urin-Sammlung / mmol Kreatinin pro 24-h-Urin.

⁴⁾ Urin Protein:Kreatinin Ratio: kalkuliert als mg Protein pro 24-h-Urin-Sammlung / mmol Kreatinin pro 24-h-Urin.

⁵⁾ Auf eine Nachkommastelle gerundet.

⁶⁾ Amenable-Mutation nach dem GLP-HEK Assay charakterisiert.

Median, MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ACEI: Angiotensin Converting Enzym Inhibitor; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ERT: Enzymersatztherapie; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; RI: Renin-Inhibitor

In Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline liefert der pU ausschließlich Daten zu den Unterschieden zwischen Männern und Frauen in der amenable-Population. In der Studie 012 zeigen sich bei 84 % der Frauen und 77 % der Männer Symptome in mehr als einem Organsystem (siehe

Tabelle 20). Zusätzlich zeigten sich bei 90 % der Frauen und 67 % der Männer Symptome in mehr als einem Organsystem vor Initiierung der ERT. Analog zur Studie 011 bleibt auch hier unklar, wie sich die Schwere der Erkrankung auf die einzelnen Behandlungsgruppen verteilt.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation bezogen auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline der Studie 012 (amenable-Population)

Schwere der Erkrankung	Frauen (N=31) n (%)	Männer (N=22) n (%)
<i>Beteiligung mehrerer Organsysteme (≥ 2)</i>	26 (84)	17 (77)
Angiokeratome	7 (23)	9 (41)
Herz ¹⁾	20 (65)	13 (59)
ZNS ²⁾	26 (84)	15 (68)
Neuropathische Schmerzen	19 (61)	14 (64)
Niere ³⁾	17 (55)	10 (45)
Gastrointestinaltrakt	22 (71)	14 (64)
Schwere der Erkrankung vor Start der ERT	Frauen (N=29) n (%)	Männer (N=21) n (%)
<i>Beteiligung mehrerer Organsysteme (≥ 2)</i>	26 (90)	14 (67)
Angiokeratome	7 (24)	7 (33)
Herz ¹⁾	22 (76)	13 (62)
ZNS ²⁾	13 (45)	9 (43)
Neuropathische Schmerzen	18 (62)	13 (62)
Niere ³⁾	13 (45)	6 (29)
Gastrointestinaltrakt	18 (62)	5 (24)

¹⁾ Vorhergehende kardiale Ereignisse.

²⁾ Schlaganfall, TIA, Tinnitus, Hörverlust.

³⁾ Baseline eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 24-h-Proteinurie ≥ 300 mg

Die Bewertung der Symptome nach Organsystem basieren auf der Anamnese der Patienten.

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem

Begleitmedikation

In der Safety-Population erhielten alle Patienten (N=57) im Verlauf der Studie unterschiedliche Begleitmedikationen. Die am häufigsten verabreichten Wirkstoffe (≥ 25 % der Patienten) waren Paracetamol (46 %) und Acetylsalicylsäure (37 %). In der Migalastat-Gruppe wurden die folgenden Medikamente häufiger (Unterschied ≥ 10 %) eingesetzt als in der ERT-Gruppe: Aspirin (Migalastat: 31 %; ERT: 19 %), Acetylsalicylsäure (Migalastat: 11 %; ERT: 10 %), Gabapentin (Migalastat 19 %; ERT 5 %), Omeprazol (Migalastat 17 %; ERT 5 %) und Simvastatin (Migalastat 14 %; ERT 0 %). Insgesamt 47 % der Patienten benötigten zumindest einen ACEI, ARB oder RI. Eine neu begonnene Einnahme von Wirkstoffen aus der Gruppe der ACEI, ARB oder RI während der 18-monatigen Behandlung wurde in der Migalastat-Gruppe für keinen Patienten dokumentiert, hingegen für 10 % der Patienten in der ERT-Gruppe.

2.7.2 Mortalität

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

2.7.3 Morbidität

2.7.3.1 Studie 011

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der Studie 011 beziehen sich ausschließlich auf die amenable-Population in der verblindeten Studienphase 1 von Baseline bis Monat 6.

Schmerzerleben mittels BPI-SF

In der Studie 011 konnte keine signifikante Veränderung von Baseline bis zu Monat 6 zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzerleben mittels BPI-SF der Studienphase 1 (amenable-Population)

	Migalastat (N=28)	Placebo (N=22)	Differenz des LS MW [95%-KI] p-Wert
<i>BPI Composite-Score¹⁾ zu Baseline</i>			
n	27	22	-
MW (SD)	1,69 (1,83)	2,17 (2,24)	
[95%-KI]	[0,961;2,409]	[1,178;3,163]	
<i>BPI Composite-Score¹⁾ in Monat 6</i>			
n	28	20	-
MW (SD)	2,21 (2,29)	2,463 (2,14)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	27	20	0,158 [-0,918;1,233]
MW (SD)	0,60 (1,84)	0,275 (1,98)	0,7691
[95% KI]	[-0,128;1,331]	[-0,650;1,200]	

¹⁾ Die Spannweite des Composite-Score liegt zwischen 0 und 10, wobei höhere Werte für eine schwerere Symptomatik stehen. MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: N: Patienten in der Population n: Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS

Ausschließlich auf der Subskala für Diarrhö zeigte sich unter der Einnahme von Migalastat eine Verbesserung um -0,3 Punkte, während der mittlere Wert in der Placebo-Gruppe um 0,2 Punkte stieg. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,0264 statistisch signifikant (95%-KI [-1,0,-0,1]) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt Gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS der Studienphase 1 (amenable-Population)

	Migalastat (N=28)	Placebo (N=22)	Differenz des LS MW [95%-KI] p-Wert ¹⁾
Subskala abdominale Schmerzen			
<i>Baseline</i>			
n	28	22	-
MW (SD)	2,1 (1,19)	2,3 (1,30)	
<i>Monat 6</i>			
n	28	19	-
MW (SD)	2,2 (1,18)	2,4 (1,05)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	28	19	k.A. [-0,5;0,5]
MW (SD)	0,1 (1,00)	-0,1 (0,71)	0,9783
LS MW ¹⁾ (SE)	0,0 (k.A.)	0,0 (k.A.)	
Subskala Diarrhö			
<i>Baseline</i>			
n	28	22	-
MW (SD)	2,3 (1,61)	2,1 (1,47)	
<i>Monat 6</i>			
n	28	19	-
MW (SD)	2,0 (1,40)	2,4 (1,71)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	28	19	-0,5 ²⁾ [-1,0;-0,1]
MW (SD)	-0,3 (0,86)	0,2 (0,75)	0,0264
LS MW ¹⁾ (SE)	-0,3 (0,14)	0,2 (0,18)	
Subskala Reflux			
<i>Baseline</i>			
n	28	22	-
MW (SD)	1,4 (0,84)	1,4 (0,95)	
<i>Monat 6</i>			
n	28	19	-
MW (SD)	1,4 (0,46)	1,7 (1,23)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	28	19	k.A. [-0,7;0,2]
MW (SD)	0,0 (0,79)	0,2 (1,05)	0,2028
LS MW ¹⁾ (SE)	-0,1 (k.A.)	0,2 (k.A.)	
Subskala Verdauungsstörungen			
<i>Baseline</i>			
n	28	22	-
MW (SD)	2,5 (1,34)	2,4 (1,52)	
<i>Monat 6</i>			
n	28	19	-
MW (SD)	2,4 (1,47)	2,5 (1,3)	

	Migalastat (N=28)	Placebo (N=22)	Differenz des LS MW [95%-KI] p-Wert¹⁾
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	28	19	k.A. [-0,5;0,5]
MW (SD)	-0,1 (0,81)	-0,1 (1,03)	0,9765
LS MW ¹⁾ (SE)	-0,1 (k.A.)	-0,1 (k.A.)	
Subskala Konstipation			
<i>Baseline</i>			
n	28	22	-
MW (SD)	1,9 (1,04)	2,0 (1,23)	
<i>Monat 6</i>			
n	28	19	-
MW (SD)	2,1 (1,34)	2,2 (1,16)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	28	19	k.A. [-0,7;0,6]
MW (SD)	0,2 (1,19)	0,1 (1,18)	0,8836
LS MW ¹⁾ (SE)	0,1 (k.A.)	0,2 (k.A.)	

¹⁾ p-Wert/LS MW aus ANCOVA-Vergleich der verschiedenen LS MW.

²⁾ Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

Die GSRS besteht aus einer 7-stufigen Likert-Skala, wobei höhere Werte für eine schwerere Symptomatik stehen.

Abkürzungen: N: Patienten in der Population; n: Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse für die Studienphase 1 wurden für die Erfassung der gastrointestinalen Gesundheit mittels GSRS nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die zur Baseline Symptome aufwiesen. Unklar ist, ab welchem (Symptom-)Wert die Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden. Im Ergebnis zeigt sich ausschließlich für die Subskala Reflux eine Verbesserung um -0,6 Punkte in der Migalastat-Gruppe und eine Verschlechterung um 0,6 Punkte in der Placebo-Gruppe. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,0465 statistisch signifikant (95%-KI [-2,4;-0,0]).

Durchschnittliche Anzahl von GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare (primärer Endpunkt)

Während sich die Anzahl der GL-3-Inklusionen in interstitiellen Kapillaren des Nierengewebes von Baseline zu Monat 6 in der Migalastat-Gruppe um durchschnittlich 0,250 ml/min/1,73 m² reduzierte, stieg der durchschnittliche Wert in der Placebo-Gruppe um 0,071 ml/min/1,73 m² (p=0,0078; 95%-KI [-0,6;-0,1]). In der amenable-Population lag die Response bei 13/28 (48,1 %) in der Migalastat-Gruppe und bei 9/20 (40,9 %) in der Placebo-Gruppe (siehe

Seite 48

Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt GL-3-Inklusionen der Studienphase 1 (amenable-Population)

	Migalastat (N=28)	Placebo (N=22)	Differenz des LS MW [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾
GL-3-Inklusion zu Baseline			
n	25	20	-
MW (SD)	0,65 (1,23)	0,49 (0,59)	
GL-3-Inklusion in Monat 6			
n	26	20	-
MW (SD)	0,39 (0,79)	0,57 (0,98)	
Veränderung von Baseline zu Monat 6 ³⁾⁴⁾			
n	25	20	
MW (SD)	-0,25 (0,51)	0,071 (0,56)	-0,3 [-0,6;-0,1]
LS MW (SE)	-0,22 (0,08)	0,106 (0,09)	0,0078
[95%-KI]	[-0,382;-0,066]	[-0,072;0,28]	
Responderanalyse			
	Migalastat (N=28)	Placebo (N=22)	Differenz (Migalastat - Placebo) [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾
Patienten in der Analyse, n	27	22	-
Responder ⁵⁾ , n (%)	13 (48,1)	9 (40,9)	7,2 [-20,6;35,1] 0,5883
Non-Responder, n (%)	14 (51,9)	13 (59,1)	-

¹⁾ Die Differenz der KI basiert auf dem Anteil der Responder.

²⁾ p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Geschlecht.

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

⁴⁾ Zu diesem Zeitpunkt konnten mehr verwertbare Messungen erhoben werden als zu Baseline. Das Ergebnis von 'Veränderung von Baseline' berücksichtigt jedoch nur Messwerte von Patienten, die zu allen Zeitpunkten auswertbar waren.

⁵⁾ Responder sind definiert als Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion von Baseline bis 6 Monate in der durchschnittlichen Anzahl der GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: N: Patienten in der Population; n: Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall;

2.7.3.2 Studie 012

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der Studie 012 beziehen sich auf die amenable-Population (mITT) von Baseline bis Monat 18.

Schmerzerleben mittels BPI-SF

Während sich das Schmerzerleben in der Migalastat-Gruppe von Baseline zu Monat 18 im Durchschnitt um 0,15 Punkte erhöhte, reduzierte sich dieser Wert in der ERT-Gruppe um -0,19 Punkte ($p=0,6128$; 95%-KI [-0,976;0,594]) (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzerleben mittels BPI-SF (mITT-Population)

	Migalastat (N=34)	ERT (N=18)	Differenz des LS MW ¹⁾ [95%-KI] p-Wert
<i>BPI Composite-Score²⁾ zu Baseline</i>			
n	34	17	-
MW (SD)	1,29 (1,79)	2,12 (2,29)	
<i>BPI Composite-Score²⁾ in Monat 18</i>			
n	34	17	-
MW (SD)	1,44 (2,22)	1,93 (1,51)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 18</i>			
n	34	17	-0,025 [-1,067;1,017]
MW (SD)	0,15 (2,07)	-0,19 (1,52)	0,9622
[95%-KI] ³⁾	[-0,566;0,875]	[-0,976;0,594]	

¹⁾ Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

²⁾ Die Spannweite des Composite-Score liegt zwischen 0 und 10, wobei höhere Werte für eine schwerere Symptomatik stehen.

³⁾ Basiert auf dem Mittelwert.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: N: Patienten in der Population; n: Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Kardialer und zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt

In der Migalastat-Gruppe hatten 2 von 34 Patienten (6 %) ein kardiales Ereignis innerhalb der 18-monatigen Behandlungsphase. In der ERT-Gruppe waren 3 von 18 Patienten betroffen (17 %; $p=0,3265$; 95%-KI [-0,3;0,08]) (siehe Tabelle 25).

Während in der Migalastat-Gruppe kein Patient ein zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der 18-monatigen Behandlungsphase hatte, war in der ERT-Gruppe ein Patient (6 %) davon betroffen ($p=0,3462$; 95%-KI [-0,16;0,05]) (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Ergebnisse zur Morbidität kardialer und zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkte (mITT-Population)

	Migalastat (N=34) n (%)	ERT (N=18) n (%)	RR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾
Endpunkt 1: kardialer Endpunkt			
<i>Kombinierte kardiale Ereignisse in den ersten 18 Monaten</i> [95%-KI]	2 (6) [0,7;19,7]	3 (17) [3,6;41,4]	0,35 [0,06;1,92] 0,3265
Symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation	1 (2,9)	1 (5,6)	-
Ventrikuläre Tachykardie	1 (2,9)	0	-
Herzinsuffizienz	0	1 (5,6)	-
Kardioversion	0	1 (5,6)	-

	Migalastat (N=34) n (%)	ERT (N=18) n (%)	RR¹⁾ [95%-KI] p-Wert²⁾
Endpunkt 2: zerebrovaskulärer Endpunkt			
<i>Kombiniertes zerebrovaskuläres Ereignis in den ersten 18 Monaten</i> [95%-KI]	0 [0,0;0,0]	1 (6) [0,1;27,3]	-
Schlaganfall	0	0	-
TIA	0	1 (5,6)	-

¹⁾ Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

²⁾ Exakter Fisher-Test

Ein Patient konnte auch mehr als eines dieser Ereignisse haben, wurde jedoch nur einmal gezählt.

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko; TIA: Transitorische ischämische Attacke; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Jährliche Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ (primärer Endpunkt)

Für die jährliche Rate der Veränderung von Baseline bis Monat 18 ergeben sich für die Messung der GFR mittels Iohexol LS MW von -4,354 ml/min/1,73 m² (95%-KI [-7,651;-1,056]) für Migalastat und -3,238 ml/min/1,73 m² (95%-KI [-7,809;1,334]) für ERT. Die Differenz ist mit -1,116 ml/min/1,73 m² kleiner als der in der Operationalisierung festgelegte Wert von 2,2 ml/min/1,73 m² (siehe Tabelle 26).

Auch für die jährliche Rate der Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline zu Monat 18 ergeben sich LS MW von -0,397 ml/min/1,73 m² (95%-KI [-2,272;1,478]) für Migalastat und -1,031 ml/min/1,73 m² (95%-KI [-3,636;1,575]) für ERT. Die Differenz ist mit einem Wert von 0,63 ml/min/1,73 m² kleiner als der in der Operationalisierung festgelegte Wert von 2,2 ml/min/1,73 m² (p=0,6919; 95%-KI [-2,566;3,834]) (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Ergebnisse zum primären Endpunkt $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ (mITT-Population)

	Migalastat (N=34)	ERT (N=18)	Differenz des LS MW¹⁾ [95%-KI]²⁾ p-Wert
$mGFR_{iohexol}$			
<i>Baseline</i>			
n	34	18	-
MW (SD)	82,28 (16,88)	81,43 (23,91)	
<i>Monat 18</i>			
n	34	16	-
MW (SD)	75,64 (19,93)	82,89 (23,41)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 18</i>			
n	34	16	-
MW (SD)	-6,64 (14,06)	-1,32 (14,96)	
LS MW ²⁾ (SE)	-6,49 (2,471)	-3,16 (3,674)	
[95%-KI] ²⁾	[-11,47;-1,51]	[-10,56;4,26]	

	Migalastat (N=34)	ERT (N=18)	Differenz des LS MW¹⁾ [95%-KI]²⁾ p-Wert
<i>Jährliche Rate der Veränderung Baseline bis Monat 18</i>			
n	34	18	-1,116 [-6,740;4,508]
MW (SD)	-4,47 (9,42)	-2,14 (9,19)	0,6915
LS MW ²⁾ (SE)	-4,354 (1,6381)	-3,238 (2,2712)	
[95%-KI] ²⁾	[-7,651;-1,056]	[-7,809;1,334]	
eGFR_{CKD-EPI}			
<i>Baseline</i>			
n	34	18	-
MW (SD)	88,70 (20,22)	94,71 (20,20)	
<i>Monat 18</i>			
n	34	17	-
MW (SD)	85,29 (20,49)	89,72 (21,19)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 18</i>			
n	34	17	-
MW (SD)	-3,41 (5,52)	-5,44 (11,68)	
LS MW ²⁾ (SE)	-3,167 (1,3291)	-4,295 (1,8959)	
[95%-KI] ²⁾	[-5,842;-0,489]	[-8,114;-0,477]	
<i>Jährliche Rate der Veränderung Baseline bis Monat 18</i>			
n	34	18	0,63 [-2,566;3,834]
MW (SD)	-0,63 (4,30)	-1,49 (7,43)	0,6919
LS MW ²⁾ (SE)	-0,397 (0,9315)	-1,031 (7,4257)	
[95%-KI] ²⁾	[-2,272;1,478]	[-3,636;1,575]	

¹⁾ Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

²⁾ LS MW und 95%-KI basieren auf einem Modell, w elches Behandlungsgruppen, Baseline mGFR_{tohexo}, Geschlecht, Alter und Baseline 24-h-Urin als Stratifikationsfaktoren enthält.

MW und SD sind auf die zw eite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten der mITT-Population; n: Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

2.7.4 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde in beiden Studien der generische Fragebogen SF-36v2 zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen.

2.7.4.1 Studie 011

In der Studie 011 konnte keine signifikante Veränderung von Baseline bis Monat 6 zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (siehe

Seite 53

Tabelle 27).

Tabelle 27: Ergebnisse zur Lebensqualität mittels SF-36v2 in der Studienphase 1 (amenable-Population)

	Migalastat (N=28)	Placebo (N=22)	Differenz des LS MW ¹⁾ [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ¹⁾
Körperliche Summenskala (PCS)²⁾			
<i>Baseline</i>			
n	28	22	-
MW (SD)	47,65 (8,52)	49,58 (10,55)	
<i>Monat 6</i>			
n	28	20	-
MW (SD)	47,84 (9,17)	47,16 (9,27)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	28	20	1,604 [-1,601;4,808]
MW (SD)	0,20 (5,29)	-1,66 (6,31)	0,3189
[95%-KI] ¹⁾	[-1,86;2,25]	[-0,46;1,30]	
Mentale Summenskala (MCS)²⁾			
<i>Baseline</i>			
n	28	22	-
MW (SD)	46,40 (11,04)	43,54 (14,34)	
<i>Monat 6</i>			
n	28	20	-
MW (SD)	45,72 (10,86)	44,35 (10,39)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 6</i>			
n	28	20	-0,427 [-5,956;5,102]
MW (SD)	-0,69 (11,32)	2,06 (11,88)	0,8770
[95%-KI] ¹⁾	[-5,08;3,71]	[-3,50;7,62]	

¹⁾ Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

²⁾ Die Spannweite der körperlichen und mentalen Summenskala liegt zwischen 0 und 100, wobei ein niedriger Summenwert mit einer schlechteren Lebensqualität und ein höherer Summenwert mit einer besseren Lebensqualität einhergeht.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: n: Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Für Patienten, die schon zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen (Score unter 45), zeigte sich für keine der Subskalen eine signifikante Veränderung von Baseline zu Monat 6.

2.7.4.2 Studie 012

Analog zu der Studie 011 zeigte sich auch hier keine signifikante Veränderung von Baseline zu Monat 18 zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Ergebnisse zur Lebensqualität mittels SF-36v2 (mITT-Population)

	Migalastat (N=34)	ERT (N=18)	Differenz des LS MW¹⁾ [95%-KI]¹⁾ p-Wert¹⁾
Körperliche Summenskala (PCS)²⁾			
<i>Baseline</i>			
n	34	18	-
Mittelwert (SD)	47,81 (10,81)	40,45 (10,65)	
<i>Monat 18</i>			
n	31	17	-
Mittelwert (SD)	48,49 (10,36)	39,66 (12,50)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 18</i>			
n	31	16	
Mittelwert (SD)	0,96 (5,35)	-1,92 (8,92)	4,162 [-0,098;8,421]
[95%-KI] ³⁾	[-0,999;2,925]	[-6,677;2,827]	0,0552
Mentale Summenskala (MCS)²⁾			
<i>Baseline</i>			
n	34	16	-
Mittelwert (SD)	49,26 (10,58)	50,60 (10,30)	
<i>Monat 18</i>			
n	31	17	-
Mittelwert (SD)	50,16 (12,36)	50,39 (9,91)	
<i>Veränderung von Baseline bis Monat 18</i>			
n	31	16	
Mittelwert (SD)	0,08 (9,171)	-0,41 (7,269)	0,371 [-4,831;5,574]
[95%-KI] ³⁾	[-3,287;3,441]	[-4,279;3,468]	0,8864

¹⁾ Wurde nachträglich für das Dossier berechnet.

²⁾ Die Spannweite der körperlichen und mentalen Summenskala liegt zwischen 0 und 100, wobei ein niedriger Summenwert mit einer schlechteren Lebensqualität und ein höherer Summenwert mit einer besseren Lebensqualität einhergeht.

³⁾ Basiert auf dem Mittelwert.

MW und SD sind auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Abkürzungen: N: Patienten in der Population; n: Patienten in der Analyse; MW: Mittelwert; LS MW: Least-Squares-Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

Für Patienten, die schon zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen (Score unter 45), zeigte sich für keine der Subskalen eine signifikante Veränderung von Baseline zu Monat 18.

2.7.5 Subgruppenanalysen

Insgesamt ist die Auswertung von Subgruppen aufgrund der geringen Fallzahlen in den Studien bzw. Subgruppen als schwierig zu bewerten, folglich sind die Ergebnisse mit einer größeren Unsicherheit verbunden. Dennoch hat der pU für folgende Subgruppen Analysen durchgeführt (siehe Tabelle 29, Tabelle 30)

Tabelle 29: Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 011

	Geschlecht (Frauen vs. Männer)	Alter (≤ Median vs. > Median)	BMI (≤ 25 kg/m ² vs. > 25 kg/m ²)
GL-3-Veränderung von Baseline	0,0481**	-	0,1148*
GSRS-Veränderung von Baseline	-	-	-
Subskala abdominale Schmerzen	-	-	0,1794*
Subskala Diarrhö	-	0,1440*	-
Subskala Reflux	0,0514*	-	-
BPI Composite-Score Veränderung von Baseline	-	-	0,0079**
UE	-	-	0,1184*
SUE	0,1444*	-	-

* Hinweis ($p \leq 0,2$)** Beleg ($p \leq 0,05$)(1) Durchschnittliche Anzahl von GL-3-Inklusionen pro interstitieller Kapillare (primärer Endpunkt)

Während die Anzahl der GL-3-Inklusionen bei Männern gegenüber einer Placebo-Behandlung signifikant geringer war ($p=0,006$; 95%-KI [-2,112;-0,443]), konnte für Frauen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p=0,8216$; 95%-KI [-0,113;0,141]). Für Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² zu Baseline ist der Unterschied zwischen Migalastat und Placebo für diesen Endpunkt signifikant ($p=0,0186$; 95%-KI [-0,679;-0,069]). Bei einem BMI ≤ 25 kg/m² war jedoch kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,141$; 95%-KI [-0,781;0,125]).

(2) Gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS

Für das Auftreten von Diarrhöen, die im GSRS abgefragt werden, ist das Alter ein Effektmofifikator. Dabei zeigte sich, dass Migalastat-Patienten mit einem Alter unter 45 Jahren (< Median) signifikante Verbesserungen in der Subskala Diarrhö gegenüber Placebo erlebten ($p=0,0112$; 95%-KI [-1,6;-0,2]). Für Patienten über 45 Jahre war der Effekt nicht signifikant.

2.7.5.1 Studie 012

Tabelle 30: Interaktionen auf Subgruppenebene für Studie 012

	Geschlecht (Frauen vs. Männer)	Alter (≤ Median vs. > Median)	BMI (≤ 25 kg/m ² vs. > 25kg/m ²)	Ethnie (weiß vs. andere)
Jährliche Rate der Veränderung der GFR _{iohexol}	0,1770*	-	-	-
Jährliche Rate der Veränderung der GFR _{CKD-EPI}	-	0,1413*	-	-
SF-36v2 – körperliche Summenskala (PCS)	-	-	-	0,0323**
SF-36v2 – mentale Summenskala (MCS)	-	-	0,0865*	-

	Geschlecht (Frauen vs. Männer)	Alter (≤ Median vs. > Median)	BMI (≤ 25 kg/m ² vs. > 25kg/m ²)	Ethnie (weiß vs. andere)
BPI Composite-Score Veränderung von Baseline	-	-	-	0,1524*
Einzelergebnisse der kardialen Ereignisse	0,1497*	-	-	-
UE	0,1481*	0,1444*	-	-

* Hinweis ($p \leq 0,2$)** Beleg ($p \leq 0,05$)

Es fanden sich keine Hinweise oder Belege zu Interaktionen der Subgruppe Proteinurie zu Baseline für die in der Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte.

(1) Körperliche Summenskala (PCS) des SF-36v2

Für die körperliche Summenskala (PCS), die im SF-36v2 abgefragt wurde, ist das Subgruppenmerkmal Ethnie (andere) ein Effektmofikator. Unter Migalastat (N=6) verbesserte sich die PCS im Durchschnitt um 2,047 Punkte und der eine Patient unter ERT verschlechterte sich um 17,255 Punkte ($p=0,0185$; 95%-KI [5,342;33,262]). Diese Beobachtung ist aufgrund des nur einen Patienten in der ERT-Gruppe wenig aussagekräftig. Für ‚weiße‘ Patienten war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisbar.

2.7.6 Sicherheit

Die vorliegende Analyse der UE wurde anhand der Daten der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhalten hatten (Studie 011: N=67; Studie 012: N=57)

2.7.6.1 Studie 011

Die durchschnittliche Behandlungsdauer in Phase 1 der Studie 011 betrug in der Migalastat-Gruppe 5,91 Monate und in der Placebo-Gruppe 6,11 Monate. Während insgesamt 204 UE bei 31 Patienten (91 %) in der Migalastat-Gruppe berichtet wurden, waren dies 142 UE bei 30 Patienten (91 %) in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während Studienphase 1 der Studie 011

Parameter	Migalastat (N=34)	Placebo (N=33)
Anzahl aller UE	204	142
Patienten mit UE, n (%)	31 (91)	30 (91)
Patienten mit schweren UE, n (%)	3 (9)	2 (6)
Patienten mit SUE, n (%)	2 (6)	4 (12)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	1 (3)
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	0

Prozentangaben basieren auf der Safety-Population

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Migalastat

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Als UE wurde jede Verschlechterung des Zustandes des Patienten im Vergleich zu Studienbeginn gezählt, welche nach der Einwilligung der Studienteilnahme auftrat, unabhängig davon, ob diese im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand oder nicht. Eine Zusammenfassung der UE, die bei mehr als 10 % der Patienten während Studienphase 1 auftraten, sind in Tabelle 32 nach SOC (Systemorganklassen nach MedDRA) dargestellt.

Die am häufigsten berichteten UE in SOC (≥ 30 %) in der Migalastat-Gruppe waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (56 %) gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems (50 %), allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41 %) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (38 %). Die am häufigsten aufgetretenen Preferred Terms (≥ 15 % der Patienten) waren Kopfschmerzen (35 %) und Nasopharyngitis (18 %). Demgegenüber traten in der Placebo-Gruppe am häufigsten folgende SOC auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeweils 39 %) gefolgt von Erkrankungen des Nervensystems (33 %) sowie allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (30 %). Die am häufigsten aufgetretenen Preferred Terms (≥ 15 % der Patienten) waren Kopfschmerzen (21 %) (siehe Tabelle 32).

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Der Prozentsatz der Patienten mit moderaten (Migalastat: 12 (35 %) vs. Placebo: 13 (39 %)) und schweren UE (Migalastat: 3 (9 %) vs. Placebo: 2 (6 %)) war zwischen beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Schwere UE in der Migalastat-Gruppe waren: Kopfschmerzen (2 Patienten), Hämaturie, Hydronephrose und Menorrhagie (jeweils 1 Patient). Schwere UE in der Placebo-Gruppe waren: virale Meningitis und Überdosierung (jeweils 1 Patient) (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 10 % während Studienphase 1 der Studie 011

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Migalastat (N=34) n (%)		Placebo (N=33) n (%)	
	gesamt ¹⁾	schwer	gesamt ¹⁾	schwer
Herzerkrankungen	5 (15)	0	4 (12)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (18)	0	5 (15)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (38)	0	13 (39)	0
Übelkeit	4 (12)	0	2 (6)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (41)	0	10 (30)	0
Fatigue	4 (12)	0	4 (12)	0
Fieber	4 (12)	0	1 (3)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (56)	0	13 (39)	1 (3)
Nasopharyngitis	6 (18)	0	2 (6)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (21)	0	6 (18)	1 (3)
Untersuchungen	9 (26)	0	7 (21)	0

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Migalastat (N=34) n (%)		Placebo (N=33) n (%)	
	gesamt ¹⁾	schwer	gesamt ¹⁾	schwer
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	2 (6)	0	4 (12)	0
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	7 (21)	0	7 (21)	0
Schmerzen in den Extremitäten	0	0	4 (12)	0
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	17 (50)	2 (6)	11 (33)	0
Kopfschmerzen	12 (35)	2 (6)	7 (21)	0
Parästhesie	4 (12)	0	4 (12)	0
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	4 (12)	0	5 (15)	0
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	4 (12)	1 (3)	4 (12)	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	10 (29)	0	4 (12)	0
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	2 (6)	0	5 (15)	0

¹⁾ Umfassen die milden, moderaten und schweren UE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In der Phase 1 traten bei 2 Patienten in der Migalastat-Gruppe (6 %) und bei 4 Patienten in der Placebo-Gruppe (12 %) SUE auf. Die aufgetretenen Ereignisse in der Migalastat-Gruppe standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: SUE während Studienphase 1 der Studie 011

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Migalastat (N=34) n (%)	Placebo (N=33) n (%)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	0	2 (6)
bakterielle Infektionen	0	1 (3)
Meningitis, viral	0	1 (3)
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	0	1 (3)
anaplastisches, groß zelliges T-Lymphom und Null-Zell-Typen	0	1 (3)
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	1 (3)	1 (3)
Hämatom nach Anwendung	1 (3)	0
Blutung nach Anwendung	0	1 (3)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	1 (3)	0
Hydronephrose	1 (3)	0

2.7.6.2 Studie 012

Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Studie 012 betrug in der Migalastat-Gruppe 522,19 Tage und in der ERT-Gruppe 476,67 Tage. Während insgesamt 308 UE bei 34 Patienten (94 %) in der Migalastat-Gruppe berichtet wurden, waren dies 166 UE bei 20 Patienten (95 %) in der ERT-Gruppe (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Tabelle 34: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE der Studie 12

Parameter	Migalastat (N=36)	ERT (N=21)
Anzahl aller UE	308	166
Patienten mit UE, n (%)	34 (94)	20 (95)
Patienten mit schweren UE, n (%)	3 (8)	2 (10)
Patienten mit SUE, n (%)	7 (19)	7 (33)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	0	0
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	0

Prozentangaben basieren auf der Safety-Population

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Das Auftreten von UE war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (Migalastat: 94 %; ERT: 95 %). Die am häufigsten berichteten UE in SOC (≥ 30 %) in der Migalastat-Gruppe waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (67 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (58 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (47 %), Erkrankungen des Nervensystems (39 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (36 %). In der ERT-Gruppe traten am häufigsten folgende UE in SOC auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (76 %) gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48 %), Erkrankungen des Nervensystems (38 %) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (33 %). Die am häufigsten aufgetretenen Preferred Terms (≥ 20 % der Patienten) waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Nasopharyngitis (33 vs. 33 %) und Kopfschmerzen (25 vs. 24 %) (siehe Tabelle 35).

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Der Prozentsatz der Patienten mit moderaten UE (Migalastat: 20 (56 %) vs. ERT: 11 (52 %)) und schweren UE (Migalastat: 3 (8 %) vs. Placebo: 2 (10 %)) war zwischen beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Schwere UE in der Migalastat-Gruppe waren: ventrikuläre Tachykardie, Augenschmerzen, Übelkeit, Schmerzen in der Brust, Cholelithiasis und Kopfschmerzen. In der ERT-Gruppe waren dies chronische Herzinsuffizienz und gastrointestinale Obstruktion (2 Patienten), Hämaturie, Hydronephrose und Menorrhagie (jeweils 1 Patient) (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ der Studie 012

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Migalastat (N=36) n (%)		ERT (N=21) n (%)	
	gesamt ¹⁾	schwer	gesamt ¹⁾	schwer
<i>Herzerkrankungen</i>	5 (14)	1 (3)	3 (14)	1 (5)
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	4 (11)	0	2 (10)	0
Gleichgewichtsstörung	1 (3)	0	2 (10)	0
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	21 (58)	1 (3)	10 (48)	1 (5)
Bauchschmerzen	5 (14)	0	2 (10)	0
Diarrhö	5 (14)	0	2 (10)	0
Übelkeit	5 (14)	1 (3)	2 (10)	0
Erbrechen	3 (8)	0	3 (14)	0
Mundtrockenheit	1 (3)	0	2 (10)	0
Gastritis	1 (3)	0	2 (10)	0
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	13 (36)	1 (3)	7 (33)	0
periphere Ödeme	2 (6)	0	2 (10)	0
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	4 (11)	1 (3)	0	0
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	24 (67)	0	16 (76)	0
Nasopharyngitis	12 (33)	0	7 (33)	0
Grippe	5 (14)	0	4 (19)	0
Sinusitis	3 (8)	0	3 (14)	0
Bronchitis	2 (6)	0	3 (14)	0
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	6 (17)	0	7 (33)	0
Schmerzen am Verabreichungsort	0	0	2 (10)	0
<i>Untersuchungen</i>	10 (28)	0	3 (14)	0
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	4 (11)	0	1 (5)	0
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	17 (47)	0	6 (29)	0
Rückenschmerzen	4 (11)	0	3 (14)	0
Schmerzen in den Extremitäten -	1 (3)	0	2 (10)	0
Gelenkschmerzen	3 (8)	0	2 (10)	0
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	14 (39)	1 (3)	8 (38)	0
Kopfschmerzen	9 (25)	1 (3)	5 (24)	0
Schwindel	6 (17)	0	2 (10)	0
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	6 (17)	0	2 (10)	0

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Migalastat (N=36) n (%)		ERT (N=21) n (%)	
	gesamt ¹⁾	schwer	gesamt ¹⁾	schwer
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	2 (6)	0	2 (10)	0
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	0	0	3 (14)	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	8 (22)	0	8 (38)	0
Husten	3 (8)	0	5 (24)	0
Dyspnoe	1 (3)	0	2 (10)	0
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	8 (22)	0	4 (19)	0

¹⁾ Umfassen die milden, moderaten und schweren UE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In der Studie 012 traten bei 7 Patienten in der Migalastat-Gruppe (19 %) insgesamt 9 SUE und in der ERT-Gruppe bei 7 Patienten (33 %). Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation Migalastat wurde für zwei Ereignisse (Brustschmerzen sowie ventrikuläre Tachykardie) als unwahrscheinlich und für alle anderen Ereignisse ohne Zusammenhang bewertet (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: SUE während der Studie 012

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Intervention (N=36) n (%)	ERT (N=21) n (%)
<i>Kardiale Erkrankungen</i>	1 (3)	1 (5)
chronische Herzinsuffizienz	0	1 (5)
ventrikuläre Tachykardie	1 (3)	0
<i>Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths</i>	0	1 (5)
Gleichgewichtsstörung	0	1 (5)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	0	2 (10)
Bauchschmerzen	0	1 (5)
Hernien	0	1 (5)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	3 (8)	2 (10)
Brustschmerzen	3 (8)	0
Asthenie	0	1 (5)
Fehlfunktion von Geräten	0	1 (5)
<i>Erkrankungen der Leber und Galle</i>	1 (3)	0
Gallensteine	1 (3)	0
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	1 (3)	0

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Intervention (N=36) n (%)	ERT (N=21) n (%)
Pneumonie	1 (3)	0
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	1 (3)	0
Fraktur der oberen Extremitäten	1 (3)	0
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	1 (3)	0
Adipositas	1 (3)	0
<i>Tumore, gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnet (inkl. Zysten und Polypen)</i>	1 (3)	0
Phäochromozytom	1 (3)	0
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	0	1 (5)
TIA	0	1 (5)
<i>Nicht kodiert</i>	0	1 (5)
veränderter Geisteszustand unbekannter Ursache	0	1 (5)
bilateral verschwommene Sicht unbekannter Ursache	0	1 (5)
Taubheit der linken Gesichtseite	0	1 (5)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	0	1 (5)
Dyspnoe	0	1 (5)

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Migalastat

Migalastat (Galafold®) ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen.

Gegenwärtig ist eine Enzymersatztherapie (ERT) die Therapie der Wahl in der Versorgung von Menschen mit Morbus Fabry.

Die Zulassungsstudien 011 und 012 wurden für die Nutzenbewertung herangezogen. Zentrales Einschlusskriterium in beiden Studien war eine bestätigte GLA-Mutation mit der ein Ansprechen auf Migalastat in vitro gezeigt werden konnte (amenable = Migalastat-sensitiv). Dies erfolgte in beiden Studien zunächst durch den HEK Assay und im Verlauf der Studien durch den nachträglich validierten GLP-HEK Assay. Dabei wurden Patienten als amenable eingestuft, wenn diese einen relativen Anstieg der α -GAL-A-Aktivität um das $\geq 1,2$ -fache über dem Ausgangswert und einen absoluten Anstieg auf ≥ 3 % der Enzymaktivität des Wildtyps aufwiesen. Während in der Studie 011 Patienten eingeschlossen wurden, die behandlungsnaiv bezüglich ERT waren oder in den letzten 6 Monaten vor dem Screening keine ERT-Behandlung hatten, wurden in der Studie 012 nur ERT-vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die zu Beginn der Studie auf Migalastat umgestellt oder aber weiterhin mit ERT behandelt wurden.

Laut Fachinformation ist Migalastat wie eingangs erwähnt nur für Patienten zugelassen, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Hierfür wird in der Fachinformation auf eine Tabelle verwiesen, in der GLA-Mutationen gelistet sind, die auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen (d. h. amenable sind) bzw. nicht ansprechen. Vor diesem Hintergrund, dass Migalastat nicht zur Anwendung bei Patienten mit nicht auf die Behandlung ansprechenden Mutationen indiziert ist, wird die Anwendung des validierten GLP-HEK Assays als sinnvoll erachtet. Dennoch bleibt unklar, ob der Test routinemäßig im Versorgungsalltag Anwendung findet. Die Population der Zulassungsstudie stimmt weitestgehend mit der Zulassungspopulation laut Fachinformation überein (Studie 011: 50 von 67 Patienten (75 %), Studie 012: 52 von 60 Patienten (87 %)). Entgegen der bisherigen intravenösen ERT-Behandlung wird Migalastat alle 2 Tage peroral mit einer Dosierung von 123 mg verabreicht. Dies erfolgte in den Studien zulassungskonform.

3.2 Design und Methodik der Studie 011

Die Studie 011 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung von Migalastat bei Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren. In der Studienphase 1 wurden die Patienten 6 Monate lang und im Verhältnis 1:1 entweder mit Migalastat oder Placebo behandelt. Die Gesamtdauer der Exposition während der ersten Studienphase lag im Median bei 5,95 Monaten in der Migalastat-Gruppe und bei 6,11 Monaten in der Placebo-Gruppe. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war der Vergleich von Migalastat gegen Placebo bzgl. typischer GL-3-Inklusionen in Nierenzellen von Baseline zu Monat 6. Die Primäranalyse zur Wirksamkeit war ursprünglich konservativ nach dem ITT-Prinzip geplant. Hierfür wurden 34 Patienten in den Migalastat-Arm und 33 Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Mit der Anwendung des nachträglich validierten GLP-HEK Assays wurden jedoch mehr Patienten als nicht-amenable eingestuft, weshalb post hoc die Auswertungspopulation amenable-Population definiert wurde

(Migalastat: N=28 (82 %), Placebo: N=22 (67 %)). Im Dossier und für die Nutzenbewertung wurden alle relevanten Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte für diese amenable-Population ausgewertet. Somit liegt eine Abweichung vom ITT-Prinzip vor, da dies womöglich zu einem nicht-ausbalancierten Ausschluss von Patienten aus beiden Studienarmen führt und damit einen ergebnisverzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Im Median waren die Patienten in der Placebo-Gruppe 9 Jahre älter als in der Migalastat-Gruppe. Zudem waren in beiden Behandlungsgruppen knapp doppelt so viele Frauen wie Männer eingeschlossen. Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung erkranken Männer bei vorhandener Mutation des GLA-Gens i. d. R. stets, während betroffene Frauen aufgrund der zufälligen X-Chromosom-Inaktivierung das Vollbild der Erkrankung zeigen können oder nur Überträger der Erkrankung sind. Frauen können jedoch ebenfalls erkranken, wobei der Verlauf milder und die Prognose besser sein kann [4,22]. Vor diesem Hintergrund ist es unklar, warum nicht mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen wurden. Darüber hinaus erhielten 12 Patienten (36 %) in der Placebo-Gruppe und 5 Patienten (15 %) in der Migalastat-Gruppe zuvor eine ERT-Behandlung. Angesichts der Ungleichverteilung bezüglich einer möglichen ERT-Vorbehandlung sowie dem Altersunterschied zwischen den Behandlungsgruppen könnte dies auf unterschiedliche Verläufe im Schweregrad der Erkrankung hinweisen und mitunter zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Bezogen auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline zeigen sich bei 28 von 32 Frauen (88 %) und bei allen Männern (N=18) Symptome in mehr als einem Organsystem. In Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline liefert der pU ausschließlich Daten zu den Unterschieden zwischen Männern und Frauen in der amenable-Population. Es bleibt dennoch unklar, wie sich die Schwere der Erkrankung auf die einzelnen Behandlungsgruppen verteilt. Die medianen GFR-Werte gemessen mittels Iohexol sind in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und liegen knapp unter dem Normbereich (Migalastat: 88,80 ml/min/1,73 m²; Placebo: 87,40 ml/min/1,73 m²).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt, da mit der Anwendung des nachträglich validierten GLP-HEK Assays insgesamt 17 Patienten als nicht-amenable eingestuft und ausgeschlossen wurden. Diesbezüglich wurde die Post-hoc-Auswertungspopulation (amenable-Population) definiert und für die Analysen der Endpunkte herangezogen (Migalastat: N=28 (82 %); Placebo: N=22 (67 %)). Möglicherweise kam es hierbei zu einem nicht-ausbalancierten Ausschluss von Patienten aus beiden Studienarmen aufgrund unterschiedlicher genetischer Mutationen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird sowohl für den primären Endpunkt als auch für die Patient Reported Outcomes (PRO), die Lebensqualitätsparameter sowie für die Sicherheitsendpunkte als hoch eingestuft.

3.2.1 Wirksamkeit der Studie 011

Mortalität

In der Studie ist kein Todesfall aufgetreten.

Schmerzerleben mittels BPI-SF

Schmerzerleben wurde mithilfe des BPI-SF Fragebogens erhoben. Insgesamt zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung im Schmerzerleben zwischen den Behandlungsgruppen über den gesamten Studienzeitraum.

Gastrointestinale Gesundheit mittels GSRS

Gastrointestinale Gesundheit wurde mithilfe der Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) erhoben. Ausschließlich auf der Subskala für Diarrhö zeigte sich unter der Einnahme von Migalastat eine Verbesserung um -0,3 Punkte, während der mittlere Wert in der Placebo-Gruppe um 0,2 Punkte stieg ($p=0,0264$). Im Rahmen der durchgeführten Post-hoc-Auswertung zeigt sich ausschließlich für die Subskala Reflux eine Verbesserung um -0,6 Punkte in der Migalastat-Gruppe und eine Verschlechterung um 0,6 Punkte in der Placebo-Gruppe ($p=0,0465$).

3.2.2 Lebensqualität der Studie 011

Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mithilfe des SF-36v2-Fragebogens erhoben. In der Studie 011 konnte keine signifikante Veränderung von Baseline bis Monat 6 zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Gleiches gilt für Patienten, die schon zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen (Score unter 45).

3.2.3 Sicherheit der Studie 011

Es wurden insgesamt 204 UE bei 31 Patienten (91 %) in der Migalastat-Gruppe und 142 UE bei 30 Patienten (91 %) in der Placebo-Gruppe berichtet. Insgesamt traten bei 2 Patienten in der Migalastat-Gruppe (6 %) und bei 4 Patienten in der Placebo-Gruppe (12 %) SUE auf. Die am häufigsten berichteten UE in SOC (≥ 30 %) während der Studienphase 1 in beiden Behandlungsgruppen waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Migalastat: 56 %, Placebo: 39 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Migalastat: 38 %, Placebo: 39 %), Erkrankungen des Nervensystems (Migalastat: 50 %, Placebo: 33 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Migalastat: 41 %, Placebo: 30 %). Die am häufigsten aufgetretenen Preferred Terms (≥ 15 % der Patienten) waren Kopfschmerzen (Migalastat: 35 %, Placebo: 21 %). Die am häufigsten aufgetretenen Preferred Terms (≥ 15 % der Patienten) waren Kopfschmerzen (Migalastat: 35 %, Placebo: 21 %).

3.3 Design und Methodik der Studie 012

Die Studie 012 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung von Migalastat bei ERT-vorbehandelten Patienten im Alter von 16 bis 74 Jahren. Die Patienten, die bis dato mit ERT behandelt wurden und Migalastat-sensitive GLA-Mutationen aufwiesen, erhielten entweder Migalastat oder weiterhin ERT. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1,5:1 in die beide Studienarme nach Geschlecht und Proteinurie-Status ($< 0,1$ g/24 h; $\geq 0,1$ g/24 h) randomisiert und erhielten die Studienmedikation über einen Zeitraum von 18 Monaten. Insgesamt wurden 36 Patienten in der Migalastat-Gruppe und 24 Patienten in die ERT-Gruppe eingeschlossen (ITT-Population). Die Gesamtdauer der Exposition während der 18-monatigen Behandlungsphase lag im Median bei 540 Tagen in der Migalastat-Gruppe und bei und 524 Tagen in der ERT-Gruppe. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Veränderungsrate von $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ von Baseline zu Monat 18.

Die primäre Auswertungspopulation für die Wirksamkeitsanalyse war anders als bei der Studie 011 nach der mITT-Population geplant. Dies umfasste alle randomisierten Patienten, die im GLP-validierten Assay als amenable eingestuft waren, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen die primären Endpunkte $mGFR_{iohexol}$ und $eGFR_{CKD-EPI}$ zu Baseline

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Migalastat

als auch Post-Baseline erfasst wurden. Die Auswertungspopulation der amenable-Patienten (mITT) umfasste 34 Patienten im Migalastat-Arm und 18 Patienten im ERT-Arm. Von den 8 ausgeschlossenen wurden 4 Patienten (in jeder Gruppe 2) durch den nachträglich validierten GLP-HEK Assay als nicht-amenable eingestuft. Die anderen 4 Patienten in der ERT-Gruppe hatten entweder fehlende Post-Baselinewerte für $mGFR_{\text{iohexol}}$ oder zogen ihre Einverständniserklärung vor der ersten Studienmedikation (N=3) zurück. Im Dossier und für die Nutzenbewertung wurden alle relevanten Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Endpunkte für die mITT-Population ausgewertet.

In der mITT-Population waren die die Patienten in der Migalastat-Gruppe im Median 8 Jahre älter als in der ERT-Gruppe. Die Diagnosestellung erfolgte im Median vor 9,4 Jahren in der ERT-Gruppe und vor 4,5 Jahren in der Migalastat-Gruppe. Zudem waren in beiden Behandlungsgruppen mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Zudem sind entsprechend der Baseline-Charakteristik die medianen GFR-Werte gemessen mittels Iohexol in beiden Behandlungsgruppen ähnlich und liegen knapp unter dem Normbereich (Migalastat: $81,30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; ERT: $85,10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Die Anamnese der Studienteilnehmer sowie die Basis-Charakteristika zeigen, dass 84 % der Frauen und 77 % der Männer Symptome in mehr als einem Organsystem aufwiesen. Zusätzlich zeigten sich bei 90 % der Frauen und 67 % der Männer Symptome in mehr als einem Organsystem vor Initiierung der ERT. In Bezug auf die Schwere der Erkrankung zu Baseline liefert der pU ausschließlich Daten zu den Unterschieden zwischen Männern und Frauen in der amenable-Population. Es bleibt dennoch unklar, wie sich die Schwere der Erkrankung auf die einzelnen Behandlungsgruppen verteilt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für den primären Endpunkt der Studie als niedrig eingestuft, da es sich hierbei um einen objektiv erhobenen Laborparameter handelt. Auch die Erfassung der Todesfälle wird mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial eingeschätzt. Demgegenüber werden die Verzerrungspotenziale der kardialen und zerebrovaskulären kombinierten Endpunkte sowie die Patient Reported Outcomes (PRO), die Lebensqualitätsparameter und die Sicherheitsendpunkte als hoch eingeschätzt.

3.3.1 Wirksamkeit der Studie 012

Aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte kann nicht auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen werden, da der pU für die in der Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte keine Angabe zu einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze gemacht hat.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Schmerzerleben mittels BPI-SF

Schmerzerleben wurde mithilfe des BPI-SF Fragebogens erhoben. Insgesamt zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung im Schmerzerleben zwischen den Behandlungsgruppen.

Kardialer und Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt

In den kombinierten klinischen Endpunkten zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikante Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen.

3.3.2 Lebensqualität der Studie 012

Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wurde mithilfe des SF-36v2 Fragebogens erhoben. Nach 18 Monaten unter Migalastat konnte keine signifikante Veränderung von Baseline bis Monat 18 zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Gleiches gilt für Patienten, die schon zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität aufwiesen (Score unter 45). Aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse für Lebensqualität kann nicht auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen werden, da der pU hierfür keine Angabe zu einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze gemacht hat.

3.3.3 Sicherheit der Studie 012

Es traten insgesamt 308 UE bei 34 Patienten (94 %) in der Migalastat-Gruppe und 166 UE bei 20 Patienten (95 %) in der ERT-Gruppe auf. Ein geringerer Anteil von Patienten in der Migalastat-Gruppe hatte ein SUE (19 %, 7/36 Patienten) verglichen mit der ERT-Gruppe (33 %, 7/21 Patienten). In der Migalastat-Gruppe traten bei 7 Patienten insgesamt 9 SUE auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für zwei SUE (Brustschmerzen sowie ventrikuläre Tachykardie) als unwahrscheinlich und für alle anderen Ereignisse ohne Zusammenhang bewertet. Schwere UE in der Migalastat-Gruppe waren: ventrikuläre Tachykardie, Augenschmerzen, Übelkeit, Schmerzen in der Brust, Cholelithiasis und Kopfschmerzen. In der ERT-Gruppe traten als SUE chronische Herzinsuffizienz und gastrointestinale Obstruktion (2 Patienten), Hämaturie, Hydronephrose und Menorrhagie (jeweils 1 Patient) auf.

Die am häufigsten berichteten UE in SOC (≥ 30 %) in der Migalastat-Gruppe waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (67 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (58 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (47 %), Erkrankungen des Nervensystems (39 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (36 %). In der ERT-Gruppe traten am häufigsten folgende UE in SOC auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (76 %) gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48 %), Erkrankungen des Nervensystems (38 %) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (33 %). Die am häufigsten aufgetretenen Preferred Terms (≥ 20 % der Patienten) waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Nasopharyngitis (33 vs. 33 %) und Kopfschmerzen (25 vs. 24 %). Schwere UE in der Migalastat-Gruppe waren: ventrikuläre Tachykardie, Augenschmerzen, Übelkeit, Schmerzen in der Brust, Cholelithiasis und Kopfschmerzen. In der ERT-Gruppe waren dies chronische Herzinsuffizienz und gastrointestinale Obstruktion (2 Patienten), Hämaturie, Hydronephrose und Menorrhagie (jeweils 1 Patient).

3.4 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit der Studien 011 und 012

Insgesamt zeigte sich für die in der Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich für die gastrointestinale Gesundheit, die mithilfe der Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) erfasst wurde, in der Subskala für Diarrhö eine signifikante Verbesserung unter Migalastat im Vergleich zu Placebo ($p=0,0264$ (95%-KI [-1,0;-0,1])).

In der Studie 011 erwies sich Migalastat hinsichtlich des primären Endpunktes, der GL-3-Inklusionen, als signifikant überlegen gegenüber Placebo für die relevante Studienphase 1. Jedoch fehlen für diesen Surrogatendpunkt Validierungsstudien, sodass die Validität und

Patientenrelevanz des Endpunktes unklar ist und für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde.

In der Studie 012 erwies sich Migalastat hinsichtlich des primären Endpunkts der Studie, der jährlichen Rate der Änderung der Nierenfunktion $mGFR_{\text{iohexol}}$ und $eGFR_{\text{CKD-EPI}}$, als vergleichbar gegenüber der ERT. Jedoch fehlen für diesen Surrogatendpunkt Validierungsstudien, sodass die Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes unklar ist und für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde. Darüber hinaus gehen mit der Auswertung der primären Endpunkte auf Nicht-Unterlegenheit prinzipielle methodische Schwierigkeiten einher, welche die Interpretation erschweren. Die sogenannte Assay Sensitivity stellt eine dieser Schwierigkeiten dar [13,17]. Bei dem Vergleich zweier Studienmedikationen könnten beide Medikationen vergleichbar wirksam bzw. vergleichbar unwirksam sein. Vor diesem Hintergrund ist eine externe Evidenz für die Wirksamkeit der aktiven Kontrollbehandlung oder eine interne Kontrolle durch einen Placebo-Vergleich von Bedeutung, um eine Differenzierung zwischen Wirksamkeit und Unwirksamkeit zu ermöglichen und damit einen klaren Effektzusammenhang zu Migalastat herzustellen. Gleiches wird auch durch die EMA kritisch hinterfragt. Zudem bleibt die Auswahl der GFR-Werte als primäre Endpunkte unklar, da die GFR-Baselinewerte knapp unter dem Normbereich liegen. Allerdings ist eine frühzeitige Prävention, um einer Absenkung der GFR vorzubeugen, sinnvoll.

Morbiditätseindpunkte der Studie 012, die als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, sind das Schmerzerleben mittels BPI-SF sowie die kardialen und zerebrovaskulären kombinierten Endpunkte – in beiden Endpunkten zeigte sich keine signifikante Veränderung von Baseline zu Monat 18 zwischen den Behandlungsgruppen. Dennoch kann in der Studie 012 aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte nicht auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen werden, da der pU keine Angabe zu einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze macht. Obwohl der pU argumentiert, dass Morbus-Fabry-Patienten häufig an gastrointestinalen Symptomen leiden, bleibt unklar, warum die GSRS nicht auch in der Studie 012 verwendet wurde.

3.5 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität der Studien 011 und 012

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde in beiden Studien der generische Fragebogen SF-36v2 herangezogen. In beiden Studien zeigten sich zu Baseline keine signifikanten Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen. Dennoch kann in der Studie 012 aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte nicht auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen werden, da der pU keine Angabe zu einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze macht.

3.6 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit der Studien 011 und 012

Die Sicherheitsdaten der beiden Studien umfassen körperliche Veränderungen, Vitalfunktion, EKG-Veränderungen, klinische Laborparameter, UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Laut dem EPAR ist Migalastat “[...] generally safe and well-tolerated in the treatment for patients with Fabry disease” [7]. Insgesamt empfiehlt die EMA Langzeitdaten zum Nebenwirkungsprofil zu erheben.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Migalastat ist zugelassen für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Die Nutzenbewertung von Migalastat basiert auf den zulassungsbegründenden Studien 011 und 012.

5.1 Studie 011

Bei der Studie 011 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie bestehend aus 2 aufeinanderfolgenden Studienphasen (Phase 1 und 2) mit anschließender optionaler Open-Label-Extensionsphase. Von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung war dabei ausschließlich die verblindete Phase 1 (0–6 Monate).

Die Ergebnisse der Studien 011 und 012 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Migalastat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotenzial bzw. kein statistisch signifikanter Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 37: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie 011 in der Studienphase 1 (amenable-Population)

Endpunkt	Migalastat (N=28) vs. Placebo (N=22)	Effekt
Mortalität		
Todesfälle	keine	-
Morbidität		
<i>BPI-SF</i> ¹⁾ (Veränderung von Baseline bis Monat 6) MW (SD) LS MW [95%-KI]	0,602 (1,8440) vs. 0,275 (1,9767) <u>Differenz der geschätzten Mittelwerte:</u> 0,158 [95%-KI (-0,918;1,233)]; p=0,7691	\leftrightarrow
<i>GSR</i> ²⁾ (Veränderung von Baseline zu Monat 6) MW (SD) LS MW (SD)	Subskala Diarrhö: -0,3 (0,14) vs. 0,2 (0,18) <u>Differenz der geschätzten Mittelwerte:</u> -0,5 (-1,0; -0,1); p=0,0264 Für die anderen 6 Subskalen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen	\uparrow \leftrightarrow
Lebensqualität		
<i>SF-36v2</i> (Veränderung von Baseline zu Monat 6) MW (SD) LS MW [95%-KI]	PCS: 0,195 (5,2911) vs. -1,657 (6,3086) MCS: -0,686 (11,3245) vs. 2,059 (11,8797) <u>Differenz der geschätzten Mittelwerte:</u> PCS: 1,604 [95%-KI (-1,601;4,808)]; p=0,3189 MCS: -0,427 [95%-KI (-5,956;5,102)]; p=0,8770	\leftrightarrow

Endpunkt	Migalastat (N=28) vs. Placebo (N=22)	Effekt
Sicherheit³⁾		
UE, n (%)	204 UE (31 von 34 Patienten (91 %)) vs. 142 UE (30 von 33 Patienten (91 %))	↔
SUE, n (%)	2 SUE (2 von 34 Patienten (6 %)) vs. 4 SUE (4 von 33 Patienten (12 %))	↔
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	0 vs. 1 von 33 Patienten [3 %]	↔

¹⁾ Dargestellt ist die Schmerzintensität als Composite-Score (aus den vier Fragen zur Schmerzintensität); die Spannweite dieses Scores liegt zwischen 0 und 10, wobei höhere Werte für eine schwerere Symptomatik stehen.

²⁾ Mithilfe der GSRS lassen sich Symptome gastrointestinaler Störungen erfassen; die GSRS besteht aus einer 7-stufigen Likert-Skala, wobei höhere Werte für eine für eine schlechte Magen-Darm-Funktion stehen.

³⁾ Bezieht sich ausschließlich auf die Studienphase 1.

Abkürzungen: BPI-SF: Fragebogen zur Schmerz Wahrnehmung; GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale; (LS) MW: (Least Squares) Mittelwert; MCS: mentale Summenskala; PCS: körperliche Summenskala; SF-36v2: Short Form-36 (zweite Version)

5.2 Studie 012

Die Studie 012, eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie von Migalastat gegenüber ERT, umfasste einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten. Von der primären Fragestellung war die Studie 012 auf Nicht-Unterlegenheit angelegt. Da der pU keine Angaben zu einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze für die in der Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte gemacht hat, kann folglich bei statistisch nicht-signifikanten Ergebnissen nicht auf Nicht-Unterlegenheit geschlossen werden. Vor diesem Hintergrund sind die Studienergebnisse nicht bewertbar.

Die Ergebnisse der Studien 011 und 012 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Migalastat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotenzial bzw. kein statistisch signifikanter Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 38: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der Studie 012 (mITT-Population)

Endpunkt	Migalastat (N=34) vs. ERT (N=18)	Effekt
Mortalität		
Todesfälle	keine	-
Morbidität		
<i>BPI-SF¹⁾</i> (Veränderung von Baseline bis Monat 18) MW (SD)	0,15 (2,065) vs. -0,19 (1,527) Differenz der geschätzten Mittelwerte: -0,025 [95%-KI (-1,067; 1,017)]; p=0,9622	↔*
LS MW [95%-KI]		
Kardialer kombinierter Endpunkt	RR: 0,35 [95%-KI (0,06; 1,92)]; p=0,3265	↔*
symptomatische Arrhythmie mit Bedarf an anti-arrhythmischer Medikation, n (%)	1 (2,9) vs. 1 (5,6)	↔*
ventrikuläre Tachykardie, n (%)	1 (2,9) vs. 0	↔*

Endpunkt	Migalastat (N=34) vs. ERT (N=18)	Effekt
Herzinsuffizienz, n (%)	0 vs. 1 (5,6)	↔*
Kardioversion, n (%)	0 vs. 1 (5,6)	↔*
Zerebrovaskulärer kombinierter Endpunkt	RR: N/A [95%-KI (N/A; N/A)]; p=0,3462	↔*
Schlaganfall	-	-
TIA, n (%)	0 vs. 1 (5,6)	↔*
Lebensqualität		
SF-36v2 (Veränderung von Baseline zu Monat 18) MW (SD)	PCS: 0,96 (5,349) vs. -1,92 (8,918) MCS: 0,08 (9,171) vs. -0,41 (7,269)	↔*
LS MW [95%-KI]	<u>Differenz der geschätzten Mittelwerte:</u> PCS: 4,162 [95%-KI (-0,098;8,421)]; p=0,0552 MCS: 0,371 [95%-KI (-4,831;5,574)]; p=0,8864	
Sicherheit		
UE, n (%)	308 (34 von 36 Patienten [94 %]) vs. 166 UE (20 von 21 Patienten [95 %])	↔*
SUE, n (%)	7 SUE (7 von 36 Patienten [19 %]) vs. 7 SUE (7 von 21 Patienten [33 %])	↔*
Therapieabbrüche aufgrund von UE, n (%)	0 vs. 0	↔*

¹⁾ Dargestellt ist die Schmerzintensität als Composite-Score (aus den vier Fragen zur Schmerzintensität); die Spannweite dieses Scores liegt zwischen 0 und 10, wobei höhere Werte für eine schwerere Symptomatik stehen.

* Aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse kann nicht auf Nicht-Unterlegenheit von Migalastat gegenüber ERT geschlossen werden, da der pU für die in der Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte keine Angaben zu einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze gemacht hat.

Abkürzungen: BPI-SF: Fragebogen zur Schmerzwahrnehmung; GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale; (LS) MW: (Least Squares) Mittelwert, MCS: mentale Summenskala; N/A: not available (nicht verfügbar); PCS: körperliche Summenskala SF-36v2: Short Form-36 (zweite Version); RR: Relatives Risiko

Referenzen

1. **Amicus Therapeutics.** Galafold 123 mg hard capsules: Annex I; Summary of product characteristics [unveröffentlicht]. Buckinghamshire: Amicus Therapeutics; 2016.
2. **Bischoff A.** Morbus Fabry: Häufig als Multiple Sklerose fehlinterpretiert. Deutsches Ärzteblatt 2015;112(8):A343.
3. **Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC.** Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. Pain 1983;17(2):197-210.
4. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry [online]. Registernummer 030 - 134. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-134m_S2k_Morbus_Fabry_Diagnose_Therapie_2013-09.pdf.
5. **Dimenas E, Carlsson G, Glise H, Israelsson B, Wiklund I.** Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1996;221:8-13.
6. **El-Abassi R, Singhal D, England JD.** Fabry's disease. J Neurol Sci 2014;344(1-2):5-19.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Galafold: European public assessment report EMEA/H/C/004059/0000 [unveröffentlicht]. London (GBR): EMA. 01.04.2016.
8. **Germain DP.** Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
9. **Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al.** Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. Genet Med 2013;15(12):958-965.
10. **Giugliani R, Waldek S, Germain DP, Nicholls K, Bichet DG, Simosky JK, et al.** A Phase 2 study of migalastat hydrochloride in females with Fabry disease: selection of population, safety and pharmacodynamic effects. Mol Genet Metab 2013;109(1):86-92.
11. **Grau AJ, Schwaninger M, Goebel HH, Beck M.** Morbus Fabry: Eine lysosomale Stoffwechselerkrankung mit neuen therapeutischen Möglichkeiten. Nervenarzt 2003;74(6):489-496.
12. **Hoffmann B, Mayatepek E.** Morbus Fabry – oft gesehen, selten erkannt. Dtsch Arztebl 2009;106(26):440-447.
13. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).** Choice of control group and related issues in clinical trials (E10) [online]. CPMP/ICH/3945/3903. 07.2000. Genf (SUI): ICH; 2003. [Zugriff: 16.08.2016]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf.
14. **Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R.** Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. Clin Ther 2009;31(9):1966-1976.

15. **Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Pique JM, Regula J, Van Rensburg CJ, et al.** Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:12.
16. **Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al.** Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46(8):548-552.
17. **Modell W, Houde RW.** Factors influencing clinical evaluation of drugs; with special reference to the double-blind technique. *J Am Med Assoc* 1958;167(18):2190-2199.
18. **Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al.** Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(9):1093-1099.
19. **Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al.** Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(3):180-187.
20. **Revicki DA, Wood M, Wiklund I, Crawley J.** Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res* 1998;7(1):75-83.
21. **Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al.** Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743-2749.
22. **Steinack C, Gaspert A, Kovacs R, Nowak A.** Morbus Fabry: Selten, aber nicht zu verpassen. *Praxis (Bern 1994)* 2015;104(14):719-729.
23. **Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G.** GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988;33(2):129-134.
24. **Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al.** Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002;62(6):1933-1946.
25. **Ware J, Kosinski M, Bjorner J, Turner-Bowker D, Gandek B, Maruish M.** Determining important differences in scores. In: *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey*. Lincoln: QualityMetric Incorporated; 2007. S. 125-133.
26. **West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al.** Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1132-1139.