

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galafold 123 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Migalastathydrochlorid, entsprechend 123 mg Migalastat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Hartkapsel der Größe 2 (6,4 × 18,0 mm) mit einer opak-blauen Kappe und opak-weißem Unterteil mit schwarzem Aufdruck „A1001“, die ein weißes bis hellbraunes Pulver enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (siehe Tabellen in Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Galafold sollte von Fachärzten initiiert und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Morbus Fabry haben. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzyersatztherapie (EET) vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema ist 123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit.

Vergessene Dosis

Galafold sollte nicht an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist vom Patienten die vergessene Dosis Galafold nur dann einzunehmen, wenn seit der normalen Einnahmezeit höchstens 12 Stunden vergangen sind. Sind seit der normalen Einnahmezeit mehr als 12 Stunden vergangen, ist vom Patienten die Einnahme von Galafold am nächsten geplanten Dosierungstag zu der entsprechenden Uhrzeit gemäß dem Dosierungsschema „jeden zweiten Tag“ fortzusetzen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Es sind keine auf dem Alter basierenden Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Galafold wird bei Patienten mit Morbus Fabry, die eine geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² aufweisen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Galafold erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren und mit einem Gewicht von ≥ 45 kg

123 mg Migalastat (1 Kapsel) einmal an jedem zweiten Tag, jeweils zur gleichen Uhrzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder < 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galafold bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Galafold-Aufnahme verringert sich durch die Einnahme mit Nahrungsmitteln um ca. 40 %. Daher sind mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold keine Nahrungsmittel zu sich zu nehmen, was einem Nüchternsein von mindestens 4 Stunden entspricht. In diesem Zeitraum kann der Patient klare Flüssigkeiten einschließlich kohlenstoffhaltiger Getränke zu sich nehmen. Galafold sollte jeden zweiten Tag zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, um einen optimalen Nutzen für den Patienten sicherzustellen.

Die Kapseln sind im Ganzen zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht zerteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, bei Patienten, die eine Behandlung mit Migalastat begonnen haben oder darauf umgestellt wurden, die Nierenfunktion, echokardiographische Parameter und biochemische Marker (alle 6 Monate) regelmäßig zu überprüfen. Im Falle einer deutlichen klinischen Verschlechterung sollten weitere klinische Untersuchungen oder ein Beenden der Behandlung mit Galafold in Erwägung gezogen werden.

Galafold ist nicht zur Anwendung bei Patienten mit nicht auf die Behandlung ansprechenden Mutationen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Es wurde kein Rückgang der Proteinurie bei mit Galafold behandelten Patienten beobachtet. Die Anwendung von Galafold wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (definiert als geschätzte GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenztes Datenmaterial deutet darauf hin, dass die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Migalastat und einer Infusion einer Standard-Enzyersatztherapie zu einer bis um das 5-Fache erhöhten Exposition gegenüber Agalsidase führt. Diese Studie zeigte außerdem, dass sich Agalsidase nicht auf die Pharmakokinetik von Migalastat

auswirkt. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzyersatztherapie vorgesehen.

Kinder und Jugendliche

123-mg-Migalastat-Kapseln sind nicht für Kinder (≥ 12 Jahren) mit einem Gewicht von weniger als 45 kg bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf *in vitro*-Daten ist Migalastat kein Induktor von CYP1A2, 2B6 oder 3A4. Darüber hinaus ist Migalastat kein Inhibitor oder Substrat von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4/5. Migalastat ist weder ein Substrat für MDR1 oder BCRP, noch ein Inhibitor der humanen Effluxtransporter BCRP, MDR1 oder BSEP. Außerdem ist Migalastat kein Substrat für MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 oder OCT2 und auch kein Inhibitor der humanen Aufnahmetransporter OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 oder MATE2-K.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Galafold bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es gibt nur begrenztes Datenmaterial über die Anwendung von Galafold bei schwangeren Frauen. Bei Kaninchen wurde nur bei maternal toxischen Dosierungen Entwicklungstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Galafold während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Galafold in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Es wurde jedoch gezeigt, dass Migalastat in die Milch von Ratten ausgeschieden wird. Deshalb kann das Risiko einer Migalastat-Exposition für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Galafold zu unterbrechen ist. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind in Relation zum Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Galafold auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Unter allen beurteilten Dosierungen wurde bei männlichen Ratten eine vorübergehende und vollständig reversible Infertilität mit Migalastat assoziiert. Eine vollständige Reversibilität wurde 4 Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden präklinisch nach der Behandlung mit anderen Iminozyklen festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Migalastat beeinflusste nicht die Fertilität weiblicher Ratten.

Galafold 123 mg Hartkapseln



4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Galafold hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerzen, die bei ungefähr 10% der Patienten, die Galafold erhielten, auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig: ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Nebenwirkungen werden innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Häufigkeit innerhalb einer Systemorganklasse dargestellt.

Siehe Tabelle 1

Jugendliche

Die Sicherheitsbeurteilung bei 21 Jugendlichen (von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Gewicht von ≥ 45 kg) basiert auf 1-Jahres-Sicherheitsdaten aus der offenen Studie AT1001-020, in der die Teilnehmer dasselbe Dosierungsschema erhielten wie Erwachsene (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine altersspezifischen Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet. Basierend auf diesen Daten sind bei Jugendlichen die gleiche Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Adresse: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung wird eine allgemeine medizinische Versorgung empfohlen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die jeweils unter Galafold-Dosierungen von bis zu 1250 mg und 2000 mg beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Benommenheit.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX14

Tabelle 1: Nebenwirkungen unter Galafold

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig |
|--|---------------|--|
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depression |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Parästhesie Benommenheit Hypästhesie |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Schwindelgefühl |
| Herzkrankungen | | Herzklopfen |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe Nasenbluten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Durchfall Übelkeit Bauchschmerzen Verstopfung Mundtrockenheit Stuhldrang Dyspepsie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hautausschlag Juckreiz |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Muskelspasmen Myalgie Schiefhals Schmerzen in einer Extremität |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Proteinurie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Müdigkeit Schmerzen |
| Untersuchungen | | Erhöhte Kreatinkinasekonzentration im Blut, Gewichtszunahme |

Morbus Fabry ist eine progressive, x-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die Männer und Frauen beeinträchtigt. Mutationen im *GLA*-Gen, die Morbus Fabry verursachen, führen zu einem Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A (α -Gal A), das für den Stoffwechsel von Glycosphingolipiden (z. B. GL-3, lyso-Gb₃) erforderlich ist. Eine verminderte α -Gal A-Aktivität ist daher mit einer progressiven Ansammlung des Substrats in empfindlichen Organen und Geweben verbunden, welche zu der mit Morbus Fabry assoziierten Morbidität und Mortalität führt.

Wirkmechanismus

Bestimmte *GLA*-Mutationen können zur Produktion von fehlgefalteten und instabilen mutierten α -Gal A-Formen führen. Migalastat ist ein pharmakologisches Chaperon, das entwickelt wurde, um selektiv und reversibel mit hoher Affinität an aktive Zentren von bestimmten mutierten α -Gal A-Formen zu binden. Die Genotypen dieser Formen werden als auf die Behandlung ansprechende Mutationen bezeichnet. Die Bindung an Migalastat stabilisiert diese mutierten α -Gal A-Formen im endoplasmatischen Retikulum und fördert deren ordnungsgemäßen Transport zu den Lysosomen. In den Lysosomen wird die α -Gal A-Aktivität durch die Dissoziation von Migalastat wiederhergestellt und führt zum Katabolismus von GL-3 und ähnlichen Substraten.

GLA-Mutationen, die auf eine Behandlung mit Galafold ansprechen, sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgelistet. Die *GLA*-Mutationen stehen medizinischem Fachpersonal

auch unter www.galafoldamenabilitytable.com zur Verfügung.

Die aufgelisteten Nucleotidveränderungen stellen mögliche Veränderungen der DNA-Sequenzierung dar, die zu einer Mutation der Aminosäure führen. Diese Aminosäuremutation (Veränderung der Proteinsequenz) ist für die Bestimmung des Therapieansprechens maßgeblich. Wenn eine Doppelmutation beim gleichen Chromosom besteht (Männer und Frauen), spricht der Patient auf die Behandlung an, wenn die Doppelmutation unter Tabelle 2 aufgeführt ist (z. B. D55V/Q57L). Wenn eine Doppelmutation bei unterschiedlichen Chromosomen besteht (nur bei Frauen), spricht der Patient auf die Behandlung an, wenn eine der Einzelmutationen unter Tabelle 2 aufgeführt ist.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Galafold in pharmakodynamischen Studien der Phase 2 ergaben im Allgemeinen bei einem Großteil der Patienten Anstiege der endogenen α -Gal A-Aktivität in Leukozyten sowie in der Haut und den Nieren. Bei Patienten mit auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen sank der GL-3-Spiegel im Urin und in interstitiellen Kapillaren der Niere tendenziell.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Galafold wurde in zwei klinischen Pilotstudien der Phase 3 und in zwei unblindeten klinischen Verlängerungsstudien untersucht. Alle Patienten erhielten die empfohlene Dosis von 123 mg Galafold an jedem zweiten Tag.

Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.7C>G | c.C7G | L3V |
| c.8T>C | c.T8C | L3P |
| c.[11G>T; 620A>C] | c.G11T/A620C | R4M/Y207S |
| c.13A>G | c.A13G | N5D |
| c.15C>G | c.C15G | N5K |
| c.16C>A | c.C16A | P6T |
| c.16C>T | c.C16T | P6S |
| c.17C>A | c.C17A | P6Q |
| c.17C>G | c.C17G | P6R |
| c.17C>T | c.C17T | P6L |
| c.19G>A | c.G19A | E7K |
| c.20A>T | c.A20T | E7V |
| c.21A>T | c.A21T | E7D |
| c.22C>A | c.C22A | L8I |
| c.23T>A | c.T23A | L8Q |
| c.23T>C | c.T23C | L8P |
| c.25C>T | c.C25T | H9Y |
| c.26A>G | c.A26G | H9R |
| c.26A>T | c.A26T | H9L |
| c.27T>A | c.T27A | H9Q |
| c.28C>A | c.C28A | L10M |
| c.28C>G | c.C28G | L10V |
| c.29T>A | c.T29A | L10Q |
| c.29T>C | c.T29C | L10P |
| c.29T>G | c.T29G | L10R |
| c.31G>A | c.G31A | G11S |
| c.31G>C | c.G31C | G11R |
| c.31G>T | c.G31T | G11C |
| c.32G>A | c.G32A | G11D |
| c.32G>T | c.G32T | G11V |
| c.34T>A | c.T34A | C12S |
| c.34T>C | c.T34C | C12R |
| c.34T>G | c.T34G | C12G |
| c.35G>A | c.G35A | C12Y |
| c.37G>A | c.G37A | A13T |
| c.37G>C | c.G37C | A13P |
| c.38C>A | c.C38A | A13E |
| c.38C>G | c.C38G | A13G |
| c.40C>G | c.C40G | L14V |
| c.40C>T | c.C40T | L14F |
| c.41T>A | c.T41A | L14H |
| c.43G>A | c.G43A | A15T |
| c.44C>G | c.C44G | A15G |
| c.49C>A | c.C49A | R17S |
| c.49C>G | c.C49G | R17G |
| c.49C>T | c.C49T | R17C |
| c.50G>A | c.G50A | R17H |
| c.50G>C | c.G50C | R17P |
| c.52T>A | c.T52A | F18I |
| c.53T>G | c.T53G | F18C |
| c.54C>G | c.C54G | F18L |
| c.58G>C | c.G58C | A20P |
| c.59C>A | c.C59A | A20D |
| c.59C>G | c.C59G | A20G |
| c.62T>A | c.T62A | L21H |
| c.64G>A | c.G64A | V22I |
| c.64G>C | c.G64C | V22L |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.64G>T | c.G64T | V22F |
| c.65T>C | c.T65C | V22A |
| c.65T>G | c.T65G | V22G |
| c.67T>A | c.T67A | S23T |
| c.67T>C | c.T67C | S23P |
| c.[70T>A; 1255A>G] | c.T70A/A1255G | W24R/N419D |
| c.70T>C oder c.70T>A | c.T70C oder c.T70A | W24R |
| c.70T>G | c.T70G | W24G |
| c.71G>C | c.G71C | W24S |
| c.72G>C oder c.72G>T | c.G72C oder c.G72T | W24C |
| c.73G>C | c.G73C | D25H |
| c.77T>A | c.T77A | I26N |
| c.79C>A | c.C79A | P27T |
| c.79C>G | c.C79G | P27A |
| c.79C>T | c.C79T | P27S |
| c.80C>T | c.C80T | P27L |
| c.82G>C | c.G82C | G28R |
| c.82G>T | c.G82T | G28W |
| c.83G>A | c.G83A | G28E |
| c.85G>C | c.G85C | A29P |
| c.86C>A | c.C86A | A29D |
| c.86C>G | c.C86G | A29G |
| c.86C>T | c.C86T | A29V |
| c.88A>G | c.A88G | R30G |
| c.94C>A | c.C94A | L32M |
| c.94C>G | c.C94G | L32V |
| c.95T>A | c.T95A | L32Q |
| c.95T>C | c.T95C | L32P |
| c.95T>G | c.T95G | L32R |
| c.97G>C | c.G97C | D33H |
| c.97G>T | c.G97T | D33Y |
| c.98A>C | c.A98C | D33A |
| c.98A>G | c.A98G | D33G |
| c.98A>T | c.A98T | D33V |
| c.99C>G | c.C99G | D33E |
| c.100A>C | c.A100C | N34H |
| c.100A>G | c.A100G | N34D |
| c.101A>C | c.A101C | N34T |
| c.101A>G | c.A101G | N34S |
| c.102T>G oder c.102T>A | c.T102G oder c.T102A | N34K |
| c.103G>C oder c.103G>A | c.G103C oder c.G103A | G35R |
| c.104G>A | c.G104A | G35E |
| c.104G>C | c.G104C | G35A |
| c.104G>T | c.G104T | G35V |
| c.106T>A | c.T106A | L36M |
| c.106T>G | c.T106G | L36V |
| c.107T>C | c.T107C | L36S |
| c.107T>G | c.T107G | L36W |
| c.108G>C oder c.108G>T | c.G108C oder c.G108T | L36F |
| c.109G>A | c.G109A | A37T |
| c.109G>T | c.G109T | A37S |
| c.110C>A | c.C110A | A37E |
| c.110C>G | c.C110G | A37G |
| c.110C>T | c.C110T | A37V |
| c.112A>G | c.A112G | R38G |
| c.112A>T | c.A112T | R38W |
| c.113G>T | c.G113T | R38M |

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| c.114G>C | c.G114C | R38S |
| c.115A>G | c.A115G | T39A |
| c.115A>T | c.A115T | T39S |
| c.116C>A | c.C116A | T39K |
| c.116C>G | c.C116G | T39R |
| c.116C>T | c.C116T | T39M |
| c.121A>G | c.A121G | T41A |
| c.122C>A | c.C122A | T41N |
| c.122C>G | c.C122G | T41S |
| c.122C>T | c.C122T | T41I |
| c.124A>C oder c.124A>T | c.A124C oder c.A124T | M42L |
| c.124A>G | c.A124G | M42V |
| c.125T>A | c.T125A | M42K |
| c.125T>C | c.T125C | M42T |
| c.125T>G | c.T125G | M42R |
| c.126G>A oder c.126G>C oder c.126G>T | c.G126A oder c.G126C oder c.G126T | M42I |
| c.128G>C | c.G128C | G43A |
| c.133C>A | c.C133A | L45M |
| c.133C>G | c.C133G | L45V |
| c.136C>A | c.C136A | H46N |
| c.136C>G | c.C136G | H46D |
| c.137A>C | c.A137C | H46P |
| c.138C>G | c.C138G | H46Q |
| c.142G>C | c.G142C | E48Q |
| c.143A>C | c.A143C | E48A |
| c.149T>A | c.T149A | F50Y |
| c.151A>G | c.A151G | M51V |
| c.152T>A | c.T152A | M51K |
| c.152T>C | c.T152C | M51T |
| c.152T>G | c.T152G | M51R |
| c.153G>A oder c.153G>T oder c.153G>C | c.G153A oder c.G153T oder c.G153C | M51I |
| c.157A>C | c.A157C | N53H |
| c.[157A>C; 158A>T] | c.A157C/A158T | N53L |
| c.157A>G | c.A157G | N53D |
| c.157A>T | c.A157T | N53Y |
| c.158A>C | c.A158C | N53T |
| c.158A>G | c.A158G | N53S |
| c.158A>T | c.A158T | N53I |
| c.159C>G oder c.159C>A | c.C159G oder c.C159A | N53K |
| c.160C>G | c.C160G | L54V |
| c.160C>T | c.C160T | L54F |
| c.161T>A | c.T161A | L54H |
| c.161T>C | c.T161C | L54P |
| c.161T>G | c.T161G | L54R |
| c.163G>C | c.G163C | D55H |
| c.163G>T | c.G163T | D55Y |
| c.164A>C | c.A164C | D55A |
| c.164A>G | c.A164G | D55G |
| c.164A>T | c.A164T | D55V |
| c.[164A>T; 170A>T] | c.A164T/A170T | D55V/Q57L |
| c.165C>G | c.C165G | D55E |
| c.167G>A | c.G167A | C56Y |
| c.167G>T | c.G167T | C56F |
| c.168C>G | c.C168G | C56W |
| c.170A>G | c.A170G | Q57R |
| c.170A>T | c.A170T | Q57L |
| c.172G>A | c.G172A | E58K |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| c.175G>A | c.G175A | E59K |
| c.175G>C | c.G175C | E59Q |
| c.176A>C | c.A176C | E59A |
| c.176A>G | c.A176G | E59G |
| c.176A>T | c.A176T | E59V |
| c.177G>C | c.G177C | E59D |
| c.178C>A | c.C178A | P60T |
| c.178C>G | c.C178G | P60A |
| c.178C>T | c.C178T | P60S |
| c.179C>A | c.C179A | P60Q |
| c.179C>G | c.C179G | P60R |
| c.179C>T | c.C179T | P60L |
| c.182A>T | c.A182T | D61V |
| c.183T>A | c.T183A | D61E |
| c.184_185insTAG | c.184_185insTAG | S62delinsLA |
| c.184T>C | c.T184C | S62P |
| c.184T>G | c.T184G | S62A |
| c.185C>A | c.C185A | S62Y |
| c.185C>G | c.C185G | S62C |
| c.185C>T | c.C185T | S62F |
| c.190A>C | c.A190C | I64L |
| c.190A>G | c.A190G | I64V |
| c.193A>G | c.A193G | S65G |
| c.193A>T | c.A193T | S65C |
| c.195T>A | c.T195A | S65R |
| c.196G>A | c.G196A | E66K |
| c.197A>G | c.A197G | E66G |
| c.197A>T | c.A197T | E66V |
| c.198G>C | c.G198C | E66D |
| c.199A>C | c.A199C | K67Q |
| c.199A>G | c.A199G | K67E |
| c.200A>C | c.A200C | K67T |
| c.200A>T | c.A200T | K67M |
| c.201G>C | c.G201C | K67N |
| c.202C>A | c.C202A | L68I |
| c.205T>A | c.T205A | F69I |
| c.206T>A | c.T206A | F69Y |
| c.207C>A oder c.207C>G | c.C207A oder c.C207G | F69L |
| c.208A>T | c.A208T | M70L |
| c.209T>A | c.T209A | M70K |
| c.209T>G | c.T209G | M70R |
| c.210G>C | c.G210C | M70I |
| c.211G>C | c.G211C | E71Q |
| c.212A>C | c.A212C | E71A |
| c.212A>G | c.A212G | E71G |
| c.212A>T | c.A212T | E71V |
| c.213G>C | c.G213C | E71D |
| c.214A>G | c.A214G | M72V |
| c.214A>T | c.A214T | M72L |
| c.215T>C | c.T215C | M72T |
| c.216G>A oder c.216G>T oder c.216G>C | c.G216A oder c.G216T oder c.G216C | M72I |
| c.217G>A | c.G217A | A73T |
| c.217G>T | c.G217T | A73S |
| c.218C>T | c.C218T | A73V |
| c.[218C>T; 525C>G] | c.C218T/C525G | A73V/D175E |
| c.220G>A | c.G220A | E74K |
| c.221A>G | c.A221G | E74G |

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.221A>T | c.A221T | E74V |
| c.222G>C | c.G222C | E74D |
| c.223C>T | c.C223T | L75F |
| c.224T>C | c.T224C | L75P |
| c.226A>G | c.A226G | M76V |
| c.227T>C | c.T227C | M76T |
| c.229G>A | c.G229A | V77I |
| c.229G>C | c.G229C | V77L |
| c.232T>C | c.T232C | S78P |
| c.233C>T | c.C233T | S78L |
| c.235G>A | c.G235A | E79K |
| c.235G>C | c.G235C | E79Q |
| c.236A>C | c.A236C | E79A |
| c.236A>G | c.A236G | E79G |
| c.236A>T | c.A236T | E79V |
| c.237A>T | c.A237T | E79D |
| c.238G>A | c.G238A | G80S |
| c.238G>T | c.G238T | G80C |
| c.239G>A | c.G239A | G80D |
| c.239G>C | c.G239C | G80A |
| c.239G>T | c.G239T | G80V |
| c.242G>T | c.G242T | W81L |
| c.244A>G | c.A244G | K82E |
| c.245A>C | c.A245C | K82T |
| c.245A>G | c.A245G | K82R |
| c.245A>T | c.A245T | K82M |
| c.246G>C | c.G246C | K82N |
| c.247G>A | c.G247A | D83N |
| c.248A>C | c.A248C | D83A |
| c.248A>G | c.A248G | D83G |
| c.248A>T | c.A248T | D83V |
| c.249T>A | c.T249A | D83E |
| c.250G>A | c.G250A | A84T |
| c.250G>C | c.G250C | A84P |
| c.250G>T | c.G250T | A84S |
| c.251C>A | c.C251A | A84E |
| c.251C>G | c.C251G | A84G |
| c.251C>T | c.C251T | A84V |
| c.253G>A | c.G253A | G85S |
| c.[253G>A; 254G>A] | c.G253A/G254A | G85N |
| c.[253G>A; 254G>T; 255T>G] | c.G253A/G254T/T255G | G85M |
| c.253G>C | c.G253C | G85R |
| c.253G>T | c.G253T | G85C |
| c.254G>A | c.G254A | G85D |
| c.254G>C | c.G254C | G85A |
| c.257A>T | c.A257T | Y86F |
| c.260A>G | c.A260G | E87G |
| c.261G>C oder c.261G>T | c.G261C oder c.G261T | E87D |
| c.262T>A | c.T262A | Y88N |
| c.262T>C | c.T262C | Y88H |
| c.263A>C | c.A263C | Y88S |
| c.263A>G | c.A263G | Y88C |
| c.265C>G | c.C265G | L89V |
| c.265C>T | c.C265T | L89F |
| c.271A>C | c.A271C | I91L |
| c.271A>T | c.A271T | I91F |
| c.272T>C | c.T272C | I91T |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| c.272T>G | c.T272G | I91S |
| c.273T>G | c.T273G | I91M |
| c.286A>G | c.A286G | M96V |
| c.286A>T | c.A286T | M96L |
| c.287T>C | c.T287C | M96T |
| c.288G>A oder c.288G>T oder c.288G>C | c.G288A oder c.G288T oder c.G288C | M96I |
| c.289G>A | c.G289A | A97T |
| c.289G>C | c.G289C | A97P |
| c.289G>T | c.G289T | A97S |
| c.290C>A | c.C290A | A97D |
| c.290C>T | c.C290T | A97V |
| c.293C>A | c.C293A | P98H |
| c.293C>G | c.C293G | P98R |
| c.293C>T | c.C293T | P98L |
| c.295C>G | c.C295G | Q99E |
| c.296A>C | c.A296C | Q99P |
| c.296A>G | c.A296G | Q99R |
| c.296A>T | c.A296T | Q99L |
| c.301G>C | c.G301C | D101H |
| c.302A>C | c.A302C | D101A |
| c.302A>G | c.A302G | D101G |
| c.302A>T | c.A302T | D101V |
| c.303T>A | c.T303A | D101E |
| c.304T>A | c.T304A | S102T |
| c.304T>C | c.T304C | S102P |
| c.304T>G | c.T304G | S102A |
| c.305C>T | c.C305T | S102L |
| c.310G>A | c.G310A | G104S |
| c.311G>A | c.G311A | G104D |
| c.311G>C | c.G311C | G104A |
| c.311G>T | c.G311T | G104V |
| c.313A>G | c.A313G | R105G |
| c.314G>A | c.G314A | R105K |
| c.314G>C | c.G314C | R105T |
| c.314G>T | c.G314T | R105I |
| c.316C>A | c.C316A | L106I |
| c.316C>G | c.C316G | L106V |
| c.316C>T | c.C316T | L106F |
| c.317T>A | c.T317A | L106H |
| c.317T>C | c.T317C | L106P |
| c.319C>A | c.C319A | Q107K |
| c.319C>G | c.C319G | Q107E |
| c.320A>G | c.A320G | Q107R |
| c.321G>C | c.G321C | Q107H |
| c.322G>A | c.G322A | A108T |
| c.323C>A | c.C323A | A108E |
| c.323C>T | c.C323T | A108V |
| c.325G>A | c.G325A | D109N |
| c.325G>C | c.G325C | D109H |
| c.325G>T | c.G325T | D109Y |
| c.326A>C | c.A326C | D109A |
| c.326A>G | c.A326G | D109G |
| c.327C>G | c.C327G | D109E |
| c.328C>A | c.C328A | P110T |
| c.334C>G | c.C334G | R112G |
| c.335G>A | c.G335A | R112H |
| c.335G>T | c.G335T | R112L |

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| c.337T>A | c.T337A | F113I |
| c.337T>C oder c.339T>A oder c.339T>G | c.T337C oder c.T339A oder c.T339G | F113L |
| c.337T>G | c.T337G | F113V |
| c.338T>A | c.T338A | F113Y |
| c.341C>T | c.C341T | P114L |
| c.343C>A | c.C343A | H115N |
| c.343C>G | c.C343G | H115D |
| c.346G>C | c.G346C | G116R |
| c.350T>C | c.T350C | I117T |
| c.351T>G | c.T351G | I117M |
| c.352C>T | c.C352T | R118C |
| c.361G>A | c.G361A | A121T |
| c.362C>T | c.C362T | A121V |
| c.367T>A | c.T367A | Y123N |
| c.367T>G | c.T367G | Y123D |
| c.368A>C | c.A368C | Y123S |
| c.368A>G | c.A368G | Y123C |
| c.368A>T | c.A368T | Y123F |
| c.370G>A | c.G370A | V124I |
| c.371T>G | c.T371G | V124G |
| c.373C>A | c.C373A | H125N |
| c.373C>G | c.C373G | H125D |
| c.373C>T | c.C373T | H125Y |
| c.374A>G | c.A374G | H125R |
| c.374A>T | c.A374T | H125L |
| c.376A>G | c.A376G | S126G |
| c.376A>T | c.A376T | S126C |
| c.377G>T | c.G377T | S126I |
| c.379A>G | c.A379G | K127E |
| c.383G>A | c.G383A | G128E |
| c.383G>C | c.G383C | G128A |
| c.385C>G | c.C385G | L129V |
| c.388A>C | c.A388C | K130Q |
| c.389A>T | c.A389T | K130M |
| c.390G>C | c.G390C | K130N |
| c.391C>G | c.C391G | L131V |
| c.397A>C | c.A397C | I133L |
| c.397A>G | c.A397G | I133V |
| c.397A>T | c.A397T | I133F |
| c.398T>C | c.T398C | I133T |
| c.399T>G | c.T399G | I133M |
| c.[399T>G; 434T>C] | c.T399G/T434C | I133M/F145S |
| c.403G>A | c.G403A | A135T |
| c.403G>T | c.G403T | A135S |
| c.404C>A | c.C404A | A135E |
| c.404C>G | c.C404G | A135G |
| c.404C>T | c.C404T | A135V |
| c.406G>A | c.G406A | D136N |
| c.407A>C | c.A407C | D136A |
| c.407A>T | c.A407T | D136V |
| c.408T>A oder c.408T>G | c.T408A oder c.T408G | D136E |
| c.409G>A | c.G409A | V137I |
| c.409G>C | c.G409C | V137L |
| c.410T>A | c.T410A | V137D |
| c.410T>C | c.T410C | V137A |
| c.410T>G | c.T410G | V137G |
| c.413G>C | c.G413C | G138A |

Galafold 123 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.415A>C | c.A415C | N139H |
| c.415A>T | c.A415T | N139Y |
| c.416A>G | c.A416G | N139S |
| c.416A>T | c.A416T | N139I |
| c.417T>A | c.T417A | N139K |
| c.418A>C | c.A418C | K140Q |
| c.418A>G | c.A418G | K140E |
| c.419A>C | c.A419C | K140T |
| c.419A>G | c.A419G | K140R |
| c.419A>T | c.A419T | K140I |
| c.420A>T | c.A420T | K140N |
| c.421A>T | c.A421T | T141S |
| c.427G>A | c.G427A | A143T |
| c.428C>A | c.C428A | A143E |
| c.428C>G | c.C428G | A143G |
| c.428C>T | c.C428T | A143V |
| c.430G>A | c.G430A | G144S |
| c.430G>C | c.G430C | G144R |
| c.430G>T | c.G430T | G144C |
| c.431G>A | c.G431A | G144D |
| c.431G>C | c.G431C | G144A |
| c.431G>T | c.G431T | G144V |
| c.433T>G | c.T433G | F145V |
| c.434T>A | c.T434A | F145Y |
| c.434T>C | c.T434C | F145S |
| c.434T>G | c.T434G | F145C |
| c.435C>G | c.C435G | F145L |
| c.436C>A | c.C436A | P146T |
| c.436C>G | c.C436G | P146A |
| c.436C>T | c.C436T | P146S |
| c.437C>A | c.C437A | P146H |
| c.437C>G | c.C437G | P146R |
| c.437C>T | c.C437T | P146L |
| c.440G>C | c.G440C | G147A |
| c.442A>G | c.A442G | S148G |
| c.442A>T | c.A442T | S148C |
| c.443G>C | c.G443C | S148T |
| c.446T>G | c.T446G | F149C |
| c.449G>A | c.G449A | G150E |
| c.449G>T | c.G449T | G150V |
| c.451T>G | c.T451G | Y151D |
| c.452A>C | c.A452C | Y151S |
| c.452A>G | c.A452G | Y151C |
| c.454T>A | c.T454A | Y152N |
| c.454T>C | c.T454C | Y152H |
| c.454T>G | c.T454G | Y152D |
| c.455A>C | c.A455C | Y152S |
| c.455A>G | c.A455G | Y152C |
| c.455A>T | c.A455T | Y152F |
| c.457G>A | c.G457A | D153N |
| c.457G>C | c.G457C | D153H |
| c.457G>T | c.G457T | D153Y |
| c.458A>C | c.A458C | D153A |
| c.458A>T | c.A458T | D153V |
| c.465T>A oder c.465T>G | c.T465A oder c.T465G | D155E |
| c.466G>A | c.G466A | A156T |
| c.466G>T | c.G466T | A156S |

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.467C>G | c.C467G | A156G |
| c.467C>T | c.C467T | A156V |
| c.469C>A | c.C469A | Q157K |
| c.469C>G | c.C469G | Q157E |
| c.470A>C | c.A470C | Q157P |
| c.470A>T | c.A470T | Q157L |
| c.471G>C oder c.471G>T | c.G471C oder c.G471T | Q157H |
| c.472A>G | c.A472G | T158A |
| c.472A>T | c.A472T | T158S |
| c.473C>A | c.C473A | T158N |
| c.473C>T | c.C473T | T158I |
| c.475T>A | c.T475A | F159I |
| c.475T>G | c.T475G | F159V |
| c.476T>A | c.T476A | F159Y |
| c.476T>G | c.T476G | F159C |
| c.477T>A | c.T477A | F159L |
| c.478G>A | c.G478A | A160T |
| c.478G>T | c.G478T | A160S |
| c.479C>A | c.C479A | A160D |
| c.479C>G | c.C479G | A160G |
| c.479C>T | c.C479T | A160V |
| c.481G>A | c.G481A | D161N |
| c.481G>C | c.G481C | D161H |
| c.481G>T | c.G481T | D161Y |
| c.482A>T | c.A482T | D161V |
| c.484T>G | c.T484G | W162G |
| c.485G>C | c.G485C | W162S |
| c.490G>A | c.G490A | V164I |
| c.490G>T | c.G490T | V164L |
| c.491T>C | c.T491C | V164A |
| c.493G>A | c.G493A | D165N |
| c.493G>C | c.G493C | D165H |
| c.494A>C | c.A494C | D165A |
| c.494A>G | c.A494G | D165G |
| c.495T>A | c.T495A | D165E |
| c.496_497delinsTC | c.496_497delinsTC | L166S |
| c.496C>A | c.C496A | L166M |
| c.496C>G | c.C496G | L166V |
| c.[496C>G; 497T>G] | c.C496G/T497G | L166G |
| c.497T>A | c.T497A | L166Q |
| c.499C>A | c.C499A | L167I |
| c.499C>G | c.C499G | L167V |
| c.505T>A | c.T505A | F169I |
| c.505T>G | c.T505G | F169V |
| c.506T>A | c.T506A | F169Y |
| c.506T>C | c.T506C | F169S |
| c.506T>G | c.T506G | F169C |
| c.507T>A | c.T507A | F169L |
| c.511G>A | c.G511A | G171S |
| c.512G>C | c.G512C | G171A |
| c.512G>T | c.G512T | G171V |
| c.517T>C | c.T517C | Y173H |
| c.518A>C | c.A518C | Y173S |
| c.518A>G | c.A518G | Y173C |
| c.518A>T | c.A518T | Y173F |
| c.520T>C | c.T520C | C174R |
| c.520T>G | c.T520G | C174G |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| c.523G>C | c.G523C | D175H |
| c.523G>T | c.G523T | D175Y |
| c.524A>G | c.A524G | D175G |
| c.524A>T | c.A524T | D175V |
| c.525C>G oder c.525C>A | c.C525G oder c.C525A | D175E |
| c.526A>T | c.A526T | S176C |
| c.528T>A | c.T528A | S176R |
| c.529T>A | c.T529A | L177M |
| c.529T>G | c.T529G | L177V |
| c.530T>C | c.T530C | L177S |
| c.530T>G | c.T530G | L177W |
| c.531G>C | c.G531C | L177F |
| c.532G>A | c.G532A | E178K |
| c.532G>C | c.G532C | E178Q |
| c.533A>C | c.A533C | E178A |
| c.533A>G | c.A533G | E178G |
| c.538T>A | c.T538A | L180M |
| c.538T>G | c.T538G | L180V |
| c.539T>C | c.T539C | L180S |
| c.539T>G | c.T539G | L180W |
| c.540G>C oder c.540G>T | c.G540C oder c.G540T | L180F |
| c.541G>A | c.G541A | A181T |
| c.541G>C | c.G541C | A181P |
| c.542C>T | c.C542T | A181V |
| c.544G>T | c.G544T | D182Y |
| c.545A>C | c.A545C | D182A |
| c.545A>G | c.A545G | D182G |
| c.545A>T | c.A545T | D182V |
| c.546T>A | c.T546A | D182E |
| c.548G>A | c.G548A | G183D |
| c.548G>C | c.G548C | G183A |
| c.550T>A | c.T550A | Y184N |
| c.550T>C | c.T550C | Y184H |
| c.551A>C | c.A551C | Y184S |
| c.551A>G | c.A551G | Y184C |
| c.551A>T | c.A551T | Y184F |
| c.553A>C | c.A553C | K185Q |
| c.553A>G | c.A553G | K185E |
| c.554A>C | c.A554C | K185T |
| c.554A>T | c.A554T | K185M |
| c.555G>C | c.G555C | K185N |
| c.556C>A | c.C556A | H186N |
| c.556C>G | c.C556G | H186D |
| c.556C>T | c.C556T | H186Y |
| c.557A>T | c.A557T | H186L |
| c.558C>G | c.C558G | H186Q |
| c.559_564dup | c.559_564dup | p.M187_S188dup |
| c.559A>T | c.A559T | M187L |
| c.559A>G | c.A559G | M187V |
| c.560T>C | c.T560C | M187T |
| c.561G>T oder c.561G>A oder c.561G>C | c.G561T oder c.G561A oder c.G561C | M187I |
| c.562T>A | c.T562A | S188T |
| c.562T>C | c.T562C | S188P |
| c.562T>G | c.T562G | S188A |
| c.563C>A | c.C563A | S188Y |
| c.563C>G | c.C563G | S188C |
| c.563C>T | c.C563T | S188F |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.565T>G | c.T565G | L189V |
| c.566T>C | c.T566C | L189S |
| c.567G>C oder c.567G>T | c.G567C oder c.G567T | L189F |
| c.568G>A | c.G568A | A190T |
| c.568G>T | c.G568T | A190S |
| c.569C>A | c.C569A | A190D |
| c.569C>G | c.C569G | A190G |
| c.569C>T | c.C569T | A190V |
| c.571C>A | c.C571A | L191M |
| c.571C>G | c.C571G | L191V |
| c.572T>A | c.T572A | L191Q |
| c.574A>C | c.A574C | N192H |
| c.574A>G | c.A574G | N192D |
| c.575A>C | c.A575C | N192T |
| c.575A>G | c.A575G | N192S |
| c.576T>A | c.T576A | N192K |
| c.577A>G | c.A577G | R193G |
| c.577A>T | c.A577T | R193W |
| c.578G>C | c.G578C | R193T |
| c.578G>T | c.G578T | R193M |
| c.580A>C | c.A580C | T194P |
| c.580A>G | c.A580G | T194A |
| c.580A>T oder c.581C>G | c.A580T oder c.C581G | T194S |
| c.581C>A | c.C581A | T194N |
| c.581C>T | c.C581T | T194I |
| c.583G>A | c.G583A | G195S |
| c.583G>C | c.G583C | G195R |
| c.583G>T | c.G583T | G195C |
| c.584G>T | c.G584T | G195V |
| c.586A>G | c.A586G | R196G |
| c.587G>A | c.G587A | R196K |
| c.587G>C | c.G587C | R196T |
| c.587G>T | c.G587T | R196I |
| c.589A>G | c.A589G | S197G |
| c.589A>T | c.A589T | S197C |
| c.590G>A | c.G590A | S197N |
| c.590G>C | c.G590C | S197T |
| c.590G>T | c.G590T | S197I |
| c.593T>C | c.T593C | I198T |
| c.593T>G | c.T593G | I198S |
| c.594T>G | c.T594G | I198M |
| c.595G>A | c.G595A | V199M |
| c.595G>C | c.G595C | V199L |
| c.596T>A | c.T596A | V199E |
| c.596T>C | c.T596C | V199A |
| c.596T>G | c.T596G | V199G |
| c.598T>A | c.T598A | Y200N |
| c.599A>C | c.A599C | Y200S |
| c.599A>G | c.A599G | Y200C |
| c.601T>A | c.T601A | S201T |
| c.601T>G | c.T601G | S201A |
| c.602C>A | c.C602A | S201Y |
| c.602C>G | c.C602G | S201C |
| c.602C>T | c.C602T | S201F |
| c.607G>C | c.G607C | E203Q |
| c.608A>C | c.A608C | E203A |
| c.608A>G | c.A608G | E203G |

Galafold 123 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.608A>T | c.A608T | E203V |
| c.609G>C oder c.609G>T | c.G609C oder c.G609T | E203D |
| c.610T>G | c.T610G | W204G |
| c.611G>C | c.G611C | W204S |
| c.611G>T | c.G611T | W204L |
| c.613C>A | c.C613A | P205T |
| c.613C>T | c.C613T | P205S |
| c.614C>T | c.C614T | P205L |
| c.616C>A | c.C616A | L206I |
| c.616C>G | c.C616G | L206V |
| c.616C>T | c.C616T | L206F |
| c.617T>A | c.T617A | L206H |
| c.617T>G | c.T617G | L206R |
| c.619T>C | c.T619C | Y207H |
| c.620A>C | c.A620C | Y207S |
| c.620A>T | c.A620T | Y207F |
| c.623T>A | c.T623A | M208K |
| c.623T>G | c.T623G | M208R |
| c.625T>A | c.T625A | W209R |
| c.625T>G | c.T625G | W209G |
| c.627G>C | c.G627C | W209C |
| c.628C>A | c.C628A | P210T |
| c.628C>T | c.C628T | P210S |
| c.629C>A | c.C629A | P210H |
| c.629C>T | c.C629T | P210L |
| c.631T>C | c.T631C | F211L |
| c.631T>G | c.T631G | F211V |
| c.632T>A | c.T632A | F211Y |
| c.632T>C | c.T632C | F211S |
| c.632T>G | c.T632G | F211C |
| c.635A>C | c.A635C | Q212P |
| c.636A>T | c.A636T | Q212H |
| c.637A>C | c.A637C | K213Q |
| c.637A>G | c.A637G | K213E |
| c.638A>G | c.A638G | K213R |
| c.638A>T | c.A638T | K213M |
| c.640C>A | c.C640A | P214T |
| c.640C>G | c.C640G | P214A |
| c.640C>T | c.C640T | P214S |
| c.641C>A | c.C641A | P214H |
| c.641C>G | c.C641G | P214R |
| c.641C>T | c.C641T | P214L |
| c.643A>C | c.A643C | N215H |
| c.643A>G | c.A643G | N215D |
| c.643A>T | c.A643T | N215Y |
| c.644A>C | c.A644C | N215T |
| c.644A>G | c.A644G | N215S |
| c.[644A>G; 937G>T] | c.A644G/G937T | N215S/D313Y |
| c.644A>T | c.A644T | N215I |
| c.645T>A | c.T645A | N215K |
| c.646T>A | c.T646A | Y216N |
| c.646T>C | c.T646C | Y216H |
| c.646T>G | c.T646G | Y216D |
| c.647A>C | c.A647C | Y216S |
| c.647A>G | c.A647G | Y216C |
| c.647A>T | c.A647T | Y216F |
| c.649A>C | c.A649C | T217P |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 15

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.649A>G | c.A649G | T217A |
| c.649A>T | c.A649T | T217S |
| c.650C>A | c.C650A | T217K |
| c.650C>G | c.C650G | T217R |
| c.650C>T | c.C650T | T217I |
| c.652G>A | c.G652A | E218K |
| c.652G>C | c.G652C | E218Q |
| c.653A>C | c.A653C | E218A |
| c.653A>G | c.A653G | E218G |
| c.653A>T | c.A653T | E218V |
| c.654A>T | c.A654T | E218D |
| c.655A>C | c.A655C | I219L |
| c.655A>T | c.A655T | I219F |
| c.656T>A | c.T656A | I219N |
| c.656T>C | c.T656C | I219T |
| c.656T>G | c.T656G | I219S |
| c.657C>G | c.C657G | I219M |
| c.659G>A | c.G659A | R220Q |
| c.659G>C | c.G659C | R220P |
| c.659G>T | c.G659T | R220L |
| c.661C>A | c.C661A | Q221K |
| c.661C>G | c.C661G | Q221E |
| c.662A>C | c.A662C | Q221P |
| c.662A>G | c.A662G | Q221R |
| c.662A>T | c.A662T | Q221L |
| c.663G>C | c.G663C | Q221H |
| c.664T>A | c.T664A | Y222N |
| c.664T>C | c.T664C | Y222H |
| c.664T>G | c.T664G | Y222D |
| c.665A>C | c.A665C | Y222S |
| c.665A>G | c.A665G | Y222C |
| c.670A>C | c.A670C | N224H |
| c.671A>C | c.A671C | N224T |
| c.671A>G | c.A671G | N224S |
| c.673C>G | c.C673G | H225D |
| c.679C>G | c.C679G | R227G |
| c.682A>C | c.A682C | N228H |
| c.682A>G | c.A682G | N228D |
| c.683A>C | c.A683C | N228T |
| c.683A>G | c.A683G | N228S |
| c.683A>T | c.A683T | N228I |
| c.685T>A | c.T685A | F229I |
| c.686T>A | c.T686A | F229Y |
| c.686T>C | c.T686C | F229S |
| c.687T>A oder c.687T>G | c.T687A oder c.T687G | F229L |
| c.688G>C | c.G688C | A230P |
| c.689C>A | c.C689A | A230D |
| c.689C>G | c.C689G | A230G |
| c.689C>T | c.C689T | A230V |
| c.694A>C | c.A694C | I232L |
| c.694A>G | c.A694G | I232V |
| c.695T>C | c.T695C | I232T |
| c.696T>G | c.T696G | I232M |
| c.698A>C | c.A698C | D233A |
| c.698A>G | c.A698G | D233G |
| c.698A>T | c.A698T | D233V |
| c.699T>A | c.T699A | D233E |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.703T>A | c.T703A | S235T |
| c.703T>G | c.T703G | S235A |
| c.710A>T | c.A710T | K237I |
| c.712A>G | c.A712G | S238G |
| c.712A>T | c.A712T | S238C |
| c.713G>A | c.G713A | S238N |
| c.713G>C | c.G713C | S238T |
| c.713G>T | c.G713T | S238I |
| c.715A>T | c.A715T | I239L |
| c.716T>C | c.T716C | I239T |
| c.717A>G | c.A717G | I239M |
| c.718A>G | c.A718G | K240E |
| c.719A>G | c.A719G | K240R |
| c.719A>T | c.A719T | K240M |
| c.720G>C oder c.720G>T | c.G720C oder c.G720T | K240N |
| c.721A>T | c.A721T | S241C |
| c.722G>C | c.G722C | S241T |
| c.722G>T | c.G722T | S241I |
| c.724A>C | c.A724C | I242L |
| c.724A>G | c.A724G | I242V |
| c.724A>T | c.A724T | I242F |
| c.725T>A | c.T725A | I242N |
| c.725T>C | c.T725C | I242T |
| c.725T>G | c.T725G | I242S |
| c.726C>G | c.C726G | I242M |
| c.727T>A | c.T727A | L243M |
| c.727T>G | c.T727G | L243V |
| c.728T>C | c.T728C | L243S |
| c.728T>G | c.T728G | L243W |
| c.729G>C oder c.729G>T | c.G729C oder c.G729T | L243F |
| c.730G>A | c.G730A | D244N |
| c.730G>C | c.G730C | D244H |
| c.730G>T | c.G730T | D244Y |
| c.731A>C | c.A731C | D244A |
| c.731A>G | c.A731G | D244G |
| c.731A>T | c.A731T | D244V |
| c.732C>G | c.C732G | D244E |
| c.733T>G | c.T733G | W245G |
| c.735G>C | c.G735C | W245C |
| c.736A>G | c.A736G | T246A |
| c.737C>A | c.C737A | T246K |
| c.737C>G | c.C737G | T246R |
| c.737C>T | c.C737T | T246I |
| c.739T>A | c.T739A | S247T |
| c.739T>G | c.T739G | S247A |
| c.740C>A | c.C740A | S247Y |
| c.740C>G | c.C740G | S247C |
| c.740C>T | c.C740T | S247F |
| c.742T>G | c.T742G | F248V |
| c.743T>A | c.T743A | F248Y |
| c.743T>G | c.T743G | F248C |
| c.744T>A | c.T744A | F248L |
| c.745A>C | c.A745C | N249H |
| c.745A>G | c.A745G | N249D |
| c.745A>T | c.A745T | N249Y |
| c.746A>C | c.A746C | N249T |
| c.746A>G | c.A746G | N249S |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 17

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| c.746A>T | c.A746T | N249I |
| c.747C>G oder c.747C>A | c.C747G oder c.C747A | N249K |
| c.748C>A | c.C748A | Q250K |
| c.748C>G | c.C748G | Q250E |
| c.749A>C | c.A749C | Q250P |
| c.749A>G | c.A749G | Q250R |
| c.749A>T | c.A749T | Q250L |
| c.750G>C | c.G750C | Q250H |
| c.751G>A | c.G751A | E251K |
| c.751G>C | c.G751C | E251Q |
| c.752A>G | c.A752G | E251G |
| c.752A>T | c.A752T | E251V |
| c.754A>G | c.A754G | R252G |
| c.757A>G | c.A757G | I253V |
| c.757A>T | c.A757T | I253F |
| c.758T>A | c.T758A | I253N |
| c.758T>C | c.T758C | I253T |
| c.758T>G | c.T758G | I253S |
| c.760-762delGTT oder c.761-763del | c.760_762delGTT oder c.761_763del | p.V254del |
| c.760G>T | c.G760T | V254F |
| c.761T>A | c.T761A | V254D |
| c.761T>C | c.T761C | V254A |
| c.761T>G | c.T761G | V254G |
| c.763G>A | c.G763A | D255N |
| c.763G>C | c.G763C | D255H |
| c.763G>T | c.G763T | D255Y |
| c.764A>C | c.A764C | D255A |
| c.764A>T | c.A764T | D255V |
| c.765T>A | c.T765A | D255E |
| c.766G>C | c.G766C | V256L |
| c.767T>A | c.T767A | V256D |
| c.767T>G | c.T767G | V256G |
| c.769G>A | c.G769A | A257T |
| c.769G>C | c.G769C | A257P |
| c.769G>T | c.G769T | A257S |
| c.770C>G | c.C770G | A257G |
| c.770C>T | c.C770T | A257V |
| c.772G>C oder c.772G>A | c.G772C oder c.G772A | G258R |
| c.773G>A | c.G773A | G258E |
| c.773G>T | c.G773T | G258V |
| c.775C>A | c.C775A | P259T |
| c.775C>G | c.C775G | P259A |
| c.775C>T | c.C775T | P259S |
| c.776C>A | c.C776A | P259Q |
| c.776C>G | c.C776G | P259R |
| c.776C>T | c.C776T | P259L |
| c.778G>T | c.G778T | G260W |
| c.779G>A | c.G779A | G260E |
| c.779G>C | c.G779C | G260A |
| c.781G>A | c.G781A | G261S |
| c.781G>C | c.G781C | G261R |
| c.781G>T | c.G781T | G261C |
| c.782G>C | c.G782C | G261A |
| c.787A>C | c.A787C | N263H |
| c.788A>C | c.A788C | N263T |
| c.788A>G | c.A788G | N263S |
| c.790G>A | c.G790A | D264N |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.790G>C | c.G790C | D264H |
| c.790G>T | c.G790T | D264Y |
| c.793C>G | c.C793G | P265A |
| c.794C>A | c.C794A | P265Q |
| c.794C>T | c.C794T | P265L |
| c.799A>G | c.A799G | M267V |
| c.799A>T | c.A799T | M267L |
| c.800T>C | c.T800C | M267T |
| c.802T>A | c.T802A | L268I |
| c.804A>T | c.A804T | L268F |
| c.805G>A | c.G805A | V269M |
| c.805G>C | c.G805C | V269L |
| c.806T>C | c.T806C | V269A |
| c.808A>C | c.A808C | I270L |
| c.808A>G | c.A808G | I270V |
| c.809T>C | c.T809C | I270T |
| c.809T>G | c.T809G | I270S |
| c.810T>G | c.T810G | I270M |
| c.811G>A | c.G811A | G271S |
| c.[811G>A; 937G>T] | c.G811A/G937T | G271S/D313Y |
| c.812G>A | c.G812A | G271D |
| c.812G>C | c.G812C | G271A |
| c.814A>G | c.A814G | N272D |
| c.818T>A | c.T818A | F273Y |
| c.823C>A | c.C823A | L275I |
| c.823C>G | c.C823G | L275V |
| c.827G>A | c.G827A | S276N |
| c.827G>C | c.G827C | S276T |
| c.829T>G | c.T829G | W277G |
| c.830G>T | c.G830T | W277L |
| c.831G>T oder c.831G>C | c.G831T oder c.G831C | W277C |
| c.832A>T | c.A832T | N278Y |
| c.833A>T | c.A833T | N278I |
| c.835C>G | c.C835G | Q279E |
| c.838C>A | c.C838A | Q280K |
| c.839A>G | c.A839G | Q280R |
| c.839A>T | c.A839T | Q280L |
| c.840A>T oder c.840A>C | c.A840T oder c.A840C | Q280H |
| c.841G>C | c.G841C | V281L |
| c.842T>A | c.T842A | V281E |
| c.842T>C | c.T842C | V281A |
| c.842T>G | c.T842G | V281G |
| c.844A>G | c.A844G | T282A |
| c.844A>T | c.A844T | T282S |
| c.845C>T | c.C845T | T282I |
| c.847C>G | c.C847G | Q283E |
| c.848A>T | c.A848T | Q283L |
| c.849G>C | c.G849C | Q283H |
| c.850A>G | c.A850G | M284V |
| c.850A>T | c.A850T | M284L |
| c.851T>C | c.T851C | M284T |
| c.852G>C | c.G852C | M284I |
| c.853G>A | c.G853A | A285T |
| c.854C>G | c.C854G | A285G |
| c.854C>T | c.C854T | A285V |
| c.856C>G | c.C856G | L286V |
| c.856C>T | c.C856T | L286F |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 19

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| c.857T>A | c.T857A | L286H |
| c.860G>T | c.G860T | W287L |
| c.862G>C | c.G862C | A288P |
| c.862G>T | c.G862T | A288S |
| c.863C>G | c.C863G | A288G |
| c.863C>T | c.C863T | A288V |
| c.865A>C | c.A865C | I289L |
| c.865A>G | c.A865G | I289V |
| c.866T>C | c.T866C | I289T |
| c.866T>G | c.T866G | I289S |
| c.868A>C oder c.868A>T | c.A868C oder c.A868T | M290L |
| c.868A>G | c.A868G | M290V |
| c.869T>C | c.T869C | M290T |
| c.870G>A oder c.870G>C oder c.870G>T | c.G870A oder c.G870C oder c.G870T | M290I |
| c.871G>A | c.G871A | A291T |
| c.871G>T | c.G871T | A291S |
| c.872C>G | c.C872G | A291G |
| c.874G>T | c.G874T | A292S |
| c.875C>G | c.C875G | A292G |
| c.877C>A | c.C877A | P293T |
| c.880T>A | c.T880A | L294I |
| c.880T>G | c.T880G | L294V |
| c.881T>C | c.T881C | L294S |
| c.882A>T | c.A882T | L294F |
| c.883T>A | c.T883A | F295I |
| c.883T>G | c.T883G | F295V |
| c.884T>A | c.T884A | F295Y |
| c.884T>C | c.T884C | F295S |
| c.884T>G | c.T884G | F295C |
| c.886A>G | c.A886G | M296V |
| c.886A>T oder c.886A>C | c.A886T oder c.A886C | M296L |
| c.887T>C | c.T887C | M296T |
| c.888G>A oder c.888G>T oder c.888G>C | c.G888A oder c.G888T oder c.G888C | M296I |
| c.889T>A | c.T889A | S297T |
| c.892A>G | c.A892G | N298D |
| c.893A>C | c.A893C | N298T |
| c.893A>G | c.A893G | N298S |
| c.893A>T | c.A893T | N298I |
| c.895G>A | c.G895A | D299N |
| c.895G>C | c.G895C | D299H |
| c.897C>G oder c.897C>A | c.C897G oder c.C897A | D299E |
| c.898C>A | c.C898A | L300I |
| c.898C>G | c.C898G | L300V |
| c.898C>T | c.C898T | L300F |
| c.899T>C | c.T899C | L300P |
| c.901C>G | c.C901G | R301G |
| c.902G>A | c.G902A | R301Q |
| c.902G>C | c.G902C | R301P |
| c.902G>T | c.G902T | R301L |
| c.904C>A | c.C904A | H302N |
| c.904C>G | c.C904G | H302D |
| c.904C>T | c.C904T | H302Y |
| c.905A>T | c.A905T | H302L |
| c.907A>G | c.A907G | I303V |
| c.907A>T | c.A907T | I303F |
| c.908T>A | c.T908A | I303N |
| c.908T>C | c.T908C | I303T |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.908T>G | c.T908G | I303S |
| c.911G>A | c.G911A | S304N |
| c.911G>C | c.G911C | S304T |
| c.911G>T | c.G911T | S304I |
| c.916C>G | c.C916G | Q306E |
| c.917A>C | c.A917C | Q306P |
| c.917A>T | c.A917T | Q306L |
| c.919G>A | c.G919A | A307T |
| c.919G>C | c.G919C | A307P |
| c.919G>T | c.G919T | A307S |
| c.920C>A | c.C920A | A307D |
| c.920C>G | c.C920G | A307G |
| c.920C>T | c.C920T | A307V |
| c.922A>C | c.A922C | K308Q |
| c.922A>G | c.A922G | K308E |
| c.923A>G | c.A923G | K308R |
| c.923A>T | c.A923T | K308I |
| c.924A>T oder c.924A>C | c.A924T oder c.A924C | K308N |
| c.925G>A | c.G925A | A309T |
| c.925G>C | c.G925C | A309P |
| c.926C>A | c.C926A | A309D |
| c.926C>T | c.C926T | A309V |
| c.928C>A | c.C928A | L310I |
| c.928C>G | c.C928G | L310V |
| c.928C>T | c.C928T | L310F |
| c.931C>A | c.C931A | L311I |
| c.931C>G | c.C931G | L311V |
| c.934C>A | c.C934A | Q312K |
| c.934C>G | c.C934G | Q312E |
| c.935A>G | c.A935G | Q312R |
| c.935A>T | c.A935T | Q312L |
| c.936G>T oder c.936G>C | c.G936T oder c.G936C | Q312H |
| c.937G>T | c.G937T | D313Y |
| c.[937G>T; 1232G>A] | c.G937T/G1232A | D313Y/G411D |
| c.938A>G | c.A938G | D313G |
| c.938A>T | c.A938T | D313V |
| c.939T>A | c.T939A | D313E |
| c.940A>G | c.A940G | K314E |
| c.941A>C | c.A941C | K314T |
| c.941A>T | c.A941T | K314M |
| c.942G>C | c.G942C | K314N |
| c.943G>A | c.G943A | D315N |
| c.943G>C | c.G943C | D315H |
| c.943G>T | c.G943T | D315Y |
| c.944A>C | c.A944C | D315A |
| c.944A>G | c.A944G | D315G |
| c.944A>T | c.A944T | D315V |
| c.946G>A | c.G946A | V316I |
| c.946G>C | c.G946C | V316L |
| c.947T>C | c.T947C | V316A |
| c.947T>G | c.T947G | V316G |
| c.949A>C | c.A949C | I317L |
| c.949A>G | c.A949G | I317V |
| c.950T>C | c.T950C | I317T |
| c.951T>G | c.T951G | I317M |
| c.952G>A | c.G952A | A318T |
| c.952G>C | c.G952C | A318P |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 21

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.953C>A | c.C953A | A318D |
| c.953C>T | c.C953T | A318V |
| c.955A>T | c.A955T | I319F |
| c.956T>C | c.T956C | I319T |
| c.957C>G | c.C957G | I319M |
| c.958A>C | c.A958C | N320H |
| c.959A>C | c.A959C | N320T |
| c.959A>G | c.A959G | N320S |
| c.959A>T | c.A959T | N320I |
| c.961C>A | c.C961A | Q321K |
| c.962A>G | c.A962G | Q321R |
| c.962A>T | c.A962T | Q321L |
| c.963G>C oder c.963G>T | c.G963C oder c.G963T | Q321H |
| c.964G>A | c.G964A | D322N |
| c.964G>C | c.G964C | D322H |
| c.965A>C | c.A965C | D322A |
| c.965A>T | c.A965T | D322V |
| c.966C>A oder c.966C>G | c.C966A oder c.C966G | D322E |
| c.967C>A | c.C967A | P323T |
| c.968C>G | c.C968G | P323R |
| c.970T>G | c.T970G | L324V |
| c.971T>G | c.T971G | L324W |
| c.973G>A | c.G973A | G325S |
| c.973G>C | c.G973C | G325R |
| c.973G>T | c.G973T | G325C |
| c.974G>C | c.G974C | G325A |
| c.974G>T | c.G974T | G325V |
| c.976A>C | c.A976C | K326Q |
| c.976A>G | c.A976G | K326E |
| c.977A>C | c.A977C | K326T |
| c.977A>G | c.A977G | K326R |
| c.977A>T | c.A977T | K326M |
| c.978G>C oder c.978G>T | c.G978C oder c.G978T | K326N |
| c.979C>G | c.C979G | Q327E |
| c.980A>C | c.A980C | Q327P |
| c.980A>T | c.A980T | Q327L |
| c.981A>T | c.A981T | Q327H |
| c.983G>C | c.G983C | G328A |
| c.985T>A | c.T985A | Y329N |
| c.985T>C | c.T985C | Y329H |
| c.985T>G | c.T985G | Y329D |
| c.986A>G | c.A986G | Y329C |
| c.986A>T | c.A986T | Y329F |
| c.988C>A | c.C988A | Q330K |
| c.988C>G | c.C988G | Q330E |
| c.989A>C | c.A989C | Q330P |
| c.989A>G | c.A989G | Q330R |
| c.990G>C | c.G990C | Q330H |
| c.991C>G | c.C991G | L331V |
| c.992T>A | c.T992A | L331H |
| c.992T>C | c.T992C | L331P |
| c.992T>G | c.T992G | L331R |
| c.994A>G | c.A994G | R332G |
| c.995G>C | c.G995C | R332T |
| c.995G>T | c.G995T | R332I |
| c.996A>T | c.A996T | R332S |
| c.997C>G | c.C997G | Q333E |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.998A>C | c.A998C | Q333P |
| c.998A>T | c.A998T | Q333L |
| c.1000G>C | c.G1000C | G334R |
| c.1001G>A | c.G1001A | G334E |
| c.1001G>T | c.G1001T | G334V |
| c.1003G>T | c.G1003T | D335Y |
| c.1004A>C | c.A1004C | D335A |
| c.1004A>G | c.A1004G | D335G |
| c.1004A>T | c.A1004T | D335V |
| c.1005C>G | c.C1005G | D335E |
| c.1006A>G | c.A1006G | N336D |
| c.1006A>T | c.A1006T | N336Y |
| c.1007A>C | c.A1007C | N336T |
| c.1007A>G | c.A1007G | N336S |
| c.1007A>T | c.A1007T | N336I |
| c.1009T>G | c.T1009G | F337V |
| c.1010T>A | c.T1010A | F337Y |
| c.1010T>C | c.T1010C | F337S |
| c.1010T>G | c.T1010G | F337C |
| c.1011T>A | c.T1011A | F337L |
| c.1012G>A | c.G1012A | E338K |
| c.1013A>C | c.A1013C | E338A |
| c.1013A>G | c.A1013G | E338G |
| c.1013A>T | c.A1013T | E338V |
| c.1014A>T | c.A1014T | E338D |
| c.1015G>A | c.G1015A | V339M |
| c.1016T>A | c.T1016A | V339E |
| c.1016T>C | c.T1016C | V339A |
| c.1021G>C | c.G1021C | E341Q |
| c.1022A>C | c.A1022C | E341A |
| c.1027C>A | c.C1027A | P343T |
| c.1027C>G | c.C1027G | P343A |
| c.1027C>T | c.C1027T | P343S |
| c.1028C>T | c.C1028T | P343L |
| c.1030C>G | c.C1030G | L344V |
| c.1030C>T | c.C1030T | L344F |
| c.1031T>G | c.T1031G | L344R |
| c.1033T>C | c.T1033C | S345P |
| c.1036G>T | c.G1036T | G346C |
| c.1037G>A | c.G1037A | G346D |
| c.1037G>C | c.G1037C | G346A |
| c.1037G>T | c.G1037T | G346V |
| c.1039T>A | c.T1039A | L347I |
| c.1043C>A | c.C1043A | A348D |
| c.1046G>C | c.G1046C | W349S |
| c.1046G>T | c.G1046T | W349L |
| c.1047G>C | c.G1047C | W349C |
| c.1048G>A | c.G1048A | A350T |
| c.1048G>T | c.G1048T | A350S |
| c.1049C>G | c.C1049G | A350G |
| c.1049C>T | c.C1049T | A350V |
| c.1052T>A | c.T1052A | V351E |
| c.1052T>C | c.T1052C | V351A |
| c.1054G>A | c.G1054A | A352T |
| c.1054G>T | c.G1054T | A352S |
| c.1055C>G | c.C1055G | A352G |
| c.1055C>T | c.C1055T | A352V |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 23

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| c.1057A>T | c.A1057T | M353L |
| c.1058T>A | c.T1058A | M353K |
| c.1058T>C | c.T1058C | M353T |
| c.1061T>A | c.T1061A | I354K |
| c.1061T>G | c.T1061G | I354R |
| c.1063A>C | c.A1063C | N355H |
| c.1063A>G | c.A1063G | N355D |
| c.1063A>T | c.A1063T | N355Y |
| c.1064A>G | c.A1064G | N355S |
| c.1066C>G | c.C1066G | R356G |
| c.1066C>T | c.C1066T | R356W |
| c.1067G>A | c.G1067A | R356Q |
| c.1067G>C | c.G1067C | R356P |
| c.1067G>T | c.G1067T | R356L |
| c.1069C>G | c.C1069G | Q357E |
| c.1072G>C | c.G1072C | E358Q |
| c.1073A>C | c.A1073C | E358A |
| c.1073A>G | c.A1073G | E358G |
| c.1074G>T oder c.1074G>C | c.G1074T oder c.G1074C | E358D |
| c.1075A>C | c.A1075C | I359L |
| c.1075A>G | c.A1075G | I359V |
| c.1075A>T | c.A1075T | I359F |
| c.1076T>A | c.T1076A | I359N |
| c.1076T>C | c.T1076C | I359T |
| c.1076T>G | c.T1076G | I359S |
| c.1078G>A | c.G1078A | G360S |
| c.1078G>C | c.G1078C | G360R |
| c.1078G>T | c.G1078T | G360C |
| c.1079G>A | c.G1079A | G360D |
| c.1079G>C | c.G1079C | G360A |
| c.1082G>A | c.G1082A | G361E |
| c.1082G>C | c.G1082C | G361A |
| c.1084C>A | c.C1084A | P362T |
| c.1084C>G | c.C1084G | P362A |
| c.1084C>T | c.C1084T | P362S |
| c.1085C>A | c.C1085A | P362H |
| c.1085C>G | c.C1085G | P362R |
| c.1085C>T | c.C1085T | P362L |
| c.1087C>A | c.C1087A | R363S |
| c.1087C>G | c.C1087G | R363G |
| c.1087C>T | c.C1087T | R363C |
| c.1088G>A | c.G1088A | R363H |
| c.1088G>T | c.G1088T | R363L |
| c.1090T>C | c.T1090C | S364P |
| c.1091C>G | c.C1091G | S364C |
| c.1093T>A | c.T1093A | Y365N |
| c.1093T>G | c.T1093G | Y365D |
| c.1094A>C | c.A1094C | Y365S |
| c.1094A>T | c.A1094T | Y365F |
| c.1096A>C | c.A1096C | T366P |
| c.1096A>T | c.A1096T | T366S |
| c.1097C>A | c.C1097A | T366N |
| c.1097C>T | c.C1097T | T366I |
| c.1099A>C | c.A1099C | I367L |
| c.1099A>T | c.A1099T | I367F |
| c.1101C>G | c.C1101G | I367M |
| c.1102G>A | c.G1102A | A368T |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.1102G>C | c.G1102C | A368P |
| c.1103C>G | c.C1103G | A368G |
| c.1105G>A | c.G1105A | V369I |
| c.1105G>C | c.G1105C | V369L |
| c.1105G>T | c.G1105T | V369F |
| c.1106T>C | c.T1106C | V369A |
| c.1106T>G | c.T1106G | V369G |
| c.1108G>A | c.G1108A | A370T |
| c.1108G>C | c.G1108C | A370P |
| c.1109C>A | c.C1109A | A370D |
| c.1109C>G | c.C1109G | A370G |
| c.1109C>T | c.C1109T | A370V |
| c.1111T>A | c.T1111A | S371T |
| c.1112C>G | c.C1112G | S371C |
| c.1117G>A | c.G1117A | G373S |
| c.1117G>T | c.G1117T | G373C |
| c.1118G>C | c.G1118C | G373A |
| c.1120A>G | c.A1120G | K374E |
| c.1121A>C | c.A1121C | K374T |
| c.1121A>G | c.A1121G | K374R |
| c.1121A>T | c.A1121T | K374I |
| c.1123G>C | c.G1123C | G375R |
| c.1124G>A | c.G1124A | G375E |
| c.1124G>C | c.G1124C | G375A |
| c.1126G>A | c.G1126A | V376M |
| c.1126G>C | c.G1126C | V376L |
| c.1127T>A | c.T1127A | V376E |
| c.1127T>G | c.T1127G | V376G |
| c.1129G>A | c.G1129A | A377T |
| c.1129G>C | c.G1129C | A377P |
| c.1129G>T | c.G1129T | A377S |
| c.1130C>G | c.C1130G | A377G |
| c.1135A>G | c.A1135G | N379D |
| c.1136A>C | c.A1136C | N379T |
| c.1136A>T | c.A1136T | N379I |
| c.1137T>A | c.T1137A | N379K |
| c.1138C>A | c.C1138A | P380T |
| c.1138C>G | c.C1138G | P380A |
| c.1139C>A | c.C1139A | P380H |
| c.1139C>G | c.C1139G | P380R |
| c.1139C>T | c.C1139T | P380L |
| c.1142C>A | c.C1142A | A381D |
| c.1147T>A | c.T1147A | F383I |
| c.1148T>A | c.T1148A | F383Y |
| c.1148T>G | c.T1148G | F383C |
| c.1150A>T | c.A1150T | I384F |
| c.1151T>C | c.T1151C | I384T |
| c.1152C>G | c.C1152G | I384M |
| c.1153A>G | c.A1153G | T385A |
| c.1154C>T | c.C1154T | T385I |
| c.1156C>A | c.C1156A | Q386K |
| c.1157A>T | c.A1157T | Q386L |
| c.1158G>C | c.G1158C | Q386H |
| c.1159C>A | c.C1159A | L387I |
| c.1159C>T | c.C1159T | L387F |
| c.1160T>A | c.T1160A | L387H |
| c.1160T>G | c.T1160G | L387R |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 25

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.1162C>A | c.C1162A | L388I |
| c.1162C>G | c.C1162G | L388V |
| c.1162C>T | c.C1162T | L388F |
| c.1163T>A | c.T1163A | L388H |
| c.1163T>G | c.T1163G | L388R |
| c.1168G>A | c.G1168A | V390M |
| c.1171A>C | c.A1171C | K391Q |
| c.1171A>G | c.A1171G | K391E |
| c.1172A>C | c.A1172C | K391T |
| c.1172A>G | c.A1172G | K391R |
| c.1172A>T | c.A1172T | K391I |
| c.1173A>T | c.A1173T | K391N |
| c.1174A>G | c.A1174G | R392G |
| c.1174A>T | c.A1174T | R392W |
| c.1175G>A | c.G1175A | R392K |
| c.1175G>C | c.G1175C | R392T |
| c.1175G>T | c.G1175T | R392M |
| c.1177A>C | c.A1177C | K393Q |
| c.1177A>G | c.A1177G | K393E |
| c.1178A>C | c.A1178C | K393T |
| c.1179G>C | c.G1179C | K393N |
| c.1180C>A | c.C1180A | L394I |
| c.1181T>A | c.T1181A | L394Q |
| c.1181T>C | c.T1181C | L394P |
| c.1181T>G | c.T1181G | L394R |
| c.1183G>C | c.G1183C | G395R |
| c.1184G>A | c.G1184A | G395E |
| c.1184G>C | c.G1184C | G395A |
| c.1186T>A | c.T1186A | F396I |
| c.1186T>G | c.T1186G | F396V |
| c.1187T>G | c.T1187G | F396C |
| c.1188C>G | c.C1188G | F396L |
| c.1189T>A | c.T1189A | Y397N |
| c.1189T>C | c.T1189C | Y397H |
| c.1190A>C | c.A1190C | Y397S |
| c.1190A>G | c.A1190G | Y397C |
| c.1190A>T | c.A1190T | Y397F |
| c.1192G>A | c.G1192A | E398K |
| c.1192G>C | c.G1192C | E398Q |
| c.1193A>G | c.A1193G | E398G |
| c.1195T>A | c.T1195A | W399R |
| c.1195T>G | c.T1195G | W399G |
| c.1198A>C | c.A1198C | T400P |
| c.1198A>G | c.A1198G | T400A |
| c.1198A>T | c.A1198T | T400S |
| c.1199C>A | c.C1199A | T400N |
| c.1199C>T | c.C1199T | T400I |
| c.1201T>A | c.T1201A | S401T |
| c.1201T>G | c.T1201G | S401A |
| c.1202_1203insGACTTC | c.1202_1203insGACTTC | p.T400_S401dup |
| c.1202C>T | c.C1202T | S401L |
| c.1204A>G | c.A1204G | R402G |
| c.1204A>T | c.A1204T | R402W |
| c.1205G>C | c.G1205C | R402T |
| c.1205G>T | c.G1205T | R402M |
| c.1206G>C | c.G1206C | R402S |
| c.1207T>G | c.T1207G | L403V |

Galafold 123 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.1208T>C | c.T1208C | L403S |
| c.1209A>T | c.A1209T | L403F |
| c.1210A>G | c.A1210G | R404G |
| c.1211G>A | c.G1211A | R404K |
| c.1211G>C | c.G1211C | R404T |
| c.1211G>T | c.G1211T | R404I |
| c.1212A>T | c.A1212T | R404S |
| c.1213A>G | c.A1213G | S405G |
| c.1216C>G | c.C1216G | H406D |
| c.1217A>T | c.A1217T | H406L |
| c.1218C>G | c.C1218G | H406Q |
| c.1219A>T | c.A1219T | I407L |
| c.1220T>C | c.T1220C | I407T |
| c.1221A>G | c.A1221G | I407M |
| c.1222A>C | c.A1222C | N408H |
| c.1222A>G | c.A1222G | N408D |
| c.1222A>T | c.A1222T | N408Y |
| c.1223A>C | c.A1223C | N408T |
| c.1225C>A | c.C1225A | P409T |
| c.1225C>G | c.C1225G | P409A |
| c.1225C>T | c.C1225T | P409S |
| c.1226C>T | c.C1226T | P409L |
| c.1228A>G | c.A1228G | T410A |
| c.1228A>T | c.A1228T | T410S |
| c.1229C>T | c.C1229T | T410I |
| c.1231G>A | c.G1231A | G411S |
| c.1231G>T | c.G1231T | G411C |
| c.1232G>A | c.G1232A | G411D |
| c.1232G>C | c.G1232C | G411A |
| c.1232G>T | c.G1232T | G411V |
| c.1234A>C | c.A1234C | T412P |
| c.1234A>G | c.A1234G | T412A |
| c.1234A>T | c.A1234T | T412S |
| c.1235C>A | c.C1235A | T412N |
| c.1235C>T | c.C1235T | T412I |
| c.1237G>A | c.G1237A | V413I |
| c.1237G>T | c.G1237T | V413F |
| c.1238T>G | c.T1238G | V413G |
| c.1240T>G | c.T1240G | L414V |
| c.1242G>C | c.G1242C | L414F |
| c.1243C>A | c.C1243A | L415I |
| c.1244T>A | c.T1244A | L415H |
| c.1246C>G | c.C1246G | Q416E |
| c.1247A>T | c.A1247T | Q416L |
| c.1248G>C | c.G1248C | Q416H |
| c.1249C>A | c.C1249A | L417I |
| c.1252G>A | c.G1252A | E418K |
| c.1252G>C | c.G1252C | E418Q |
| c.1253A>C | c.A1253C | E418A |
| c.1253A>G | c.A1253G | E418G |
| c.1254A>T | c.A1254T | E418D |
| c.1255A>G | c.A1255G | N419D |
| c.1255A>T | c.A1255T | N419Y |
| c.1256A>C | c.A1256C | N419T |
| c.1256A>G | c.A1256G | N419S |
| c.1256A>T | c.A1256T | N419I |
| c.1258A>C | c.A1258C | T420P |

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 27

Fortsetzung Tabelle 2: Tabelle zur Ansprechbarkeit auf Galafold (Migalastat)

| Nukleotidveränderung | Nukleotidveränderung | Änderung der Proteinsequenz |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| c.1258A>T | c.A1258T | T420S |
| c.1259C>A | c.C1259A | T420K |
| c.1259C>G | c.C1259G | T420R |
| c.1261A>G | c.A1261G | M421V |
| c.1261A>T | c.A1261T | M421L |
| c.1262T>A | c.T1262A | M421K |
| c.1262T>C | c.T1262C | M421T |
| c.1262T>G | c.T1262G | M421R |
| c.1263G>C | c.G1263C | M421I |
| c.1265A>C | c.A1265C | Q422P |
| c.1267A>T | c.A1267T | M423L |
| c.1268T>A | c.T1268A | M423K |
| c.1268T>C | c.T1268C | M423T |
| c.1269G>C | c.G1269C | M423I |
| c.1271C>T | c.C1271T | S424L |
| c.1275A>C | c.A1275C | L425F |
| c.1279G>A | c.G1279A | D427N |
| c.1286T>G | c.T1286G | L429R |

Bei der ersten klinischen Phase-3-Studie (ATTRACT) handelte es sich um eine randomisierte, unverblindete, aktive Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Galafold im Vergleich zur Enzymersatztherapie (Agalsidase beta, Agalsidase alfa) bei 52 männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Fabry beurteilt wurde, die vor Aufnahme in die klinische Studie EET erhielten und die auf eine Behandlung ansprechende Mutationen aufwiesen (klinische Studie mit EET-Vorbehandlung). Die klinische Studie war in zwei Abschnitte unterteilt. Während des ersten Abschnitts (18 Monate) wurden mit EET vorbehandelte Patienten randomisiert und wechselten entweder von EET zu Galafold oder wurden mit EET weiterbehandelt. Der zweite Abschnitt war eine optionale 12-monatige unverblindete Verlängerungsstudie, in der alle Teilnehmer Galafold erhielten.

Bei der zweiten klinischen Phase-3-Studie (FACETS) handelte es sich um eine 6-monatige randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie (bis Monat 6) mit einem 18-monatigen unverblindeten Zeitraum zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Galafold bei 50 männlichen und weiblichen Patienten mit Morbus Fabry und auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen, die zuvor entweder keine EET erhalten hatten oder zuvor eine EET erhalten und die Behandlung mindestens 6 Monate vorher beendet hatten (Studie ohne vorhergehende EET).

An der abgeschlossenen ersten unverblindeten klinischen Verlängerungsstudie (AT1001-041) haben Patienten aus Phase-II- und Phase-III-Studien teilgenommen. Die durchschnittliche Exposition gegenüber der vermarkteten Migalastat-Dosis von 123 mg jeden zweiten Tag für Patienten, die die Studie AT1001-041 abgeschlossen haben, lag bei 3,57 (\pm 1,23) Jahren ($n = 85$). Die maximale Exposition betrug 5,6 Jahre.

Die zweite unverblindete klinische Studie (AT1001-042) schloss Patienten ein, die ent-

weder aus der unverblindeten Verlängerungsstudie AT1001-041 oder direkt aus der Phase-III-Studie ATTRACT gewechselt sind. Die durchschnittliche Exposition gegenüber der vermarkteten Galafold-Dosis von 123 mg jeden zweiten Tag für Patienten, die diese Studie abgeschlossen haben, lag bei 32,3 (\pm 12,3) Monaten ($n = 84$). Die maximale Exposition betrug 51,9 Monate.

Nierenfunktion

In der klinischen Studie mit vorhergehender EET blieb die Nierenfunktion bis zu 18 Monate während der Behandlung mit Galafold stabil. Die mittlere annualisierte eGFR_{CKD-EPI}-Veränderungsrate betrug in der Galafold-Gruppe $-0,40$ ml/min/1,73 m² (95 % Konfidenzintervall [KI]: $-2,272$; $1,478$; $n = 34$), verglichen mit $-1,03$ ml/min/1,73 m² (95 %-KI: $-3,636$; $1,575$; $n = 18$) in der EET-Gruppe. Die mittlere jährliche Rate der eGFR_{CKD-EPI}-Veränderung ab Grundlinie betrug bei den Patienten, die 30 Monate lang mit Galafold behandelt wurden, $-1,72$ ml/min/1,73 m² (95 %-KI: $-2,653$; $-0,782$; $n = 31$).

In der klinischen Studie ohne vorhergehende EET sowie der unverblindeten Verlängerungsstudie blieb die Nierenfunktion unter der Behandlung mit Galafold bis zu 5 Jahre stabil. Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,4 Jahren betrug die mittlere annualisierte eGFR_{CKD-EPI}-Veränderungsrate $-0,74$ ml/min/1,73 m² (95 %-KI: $-1,89$; $0,40$; $n = 41$). Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebo-kontrollierten Zeitraums wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Die Daten für die annualisierte eGFR_{CKD-EPI}-Veränderungsrate wurden für Teilnehmer ohne vorhergehende EET und für Teilnehmer mit vorhergehender EET und für Teilnehmer mit ansprechenden Mutationen gepoolt. Die Ergebnisse zeigten die Dauer der renalen Stabilisierung bis zu 8,6 Jahre in Form der annualisierten eGFR_{CKD-EPI}-Veränderungsrate. Nach einer durchschnittlichen Dauer von 5,2 Jahren betrug die durchschnittliche

annualisierte Veränderungsrate gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten ohne vorhergehende EET $-1,71$ ml/min/1,73 m² (KI: $-2,83$; $-0,60$; $n = 47$). Nach einer durchschnittlichen Dauer von 4,3 Jahren betrug die durchschnittliche annualisierte Veränderungsrate gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit vorhergehender EET $-1,78$ ml/min/1,73 m² (KI: $-3,76$; $0,20$; $n = 49$).

Linksventrikulärer Massenindex (LVMI)

Nach 18 Monaten der Galafold-Behandlung in der klinischen Studie mit vorhergehender EET ergab sich eine statistisch signifikante Senkung des LVMI ($p < 0,05$). Die Ausgangswerte im Galafold-Arm betrugen $95,3$ g/m² und $92,9$ g/m² im EET-Arm, die mittlere Veränderung zum Ausgangswert im LVMI in Monat 18 lag bei $-6,6$ (95 %-KI: $-11,0$; $-2,1$; $n = 31$) für Galafold und $-2,0$ (95 %-KI: $-11,0$; $7,0$; $n = 13$) für EET. Die Veränderung des LVMI vom Ausgangswert bis Monat 18 (g/m²) betrug bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (Frauen mit Ausgangswert-LVMI > 95 g/m² sowie Männer mit Ausgangswert-LVMI > 115 g/m²) unter Galafold $-8,4$ (95 %-KI: $-15,7$; $2,6$; $n = 13$) und unter EET $4,5$ (95 %-KI: $-10,7$; $18,4$; $n = 5$). Nach einer 30-monatigen Behandlung mit Galafold betrug die mittlere Veränderung des LVMI vom Ausgangswert $-3,8$ (95 %-KI: $-8,9$; $1,3$; $n = 28$), und bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Studienbeginn betrug die mittlere Veränderung des LVMI vom Ausgangswert $-10,0$ (95 %-KI: $-16,6$; $-3,3$; $n = 10$).

In der klinischen Studie ohne vorhergehende EET führte die Behandlung mit Galafold zu einer statistisch signifikanten Senkung des LVMI ($p < 0,05$). Die mittlere Veränderung des LVMI in Monat 18 bis 24 gegenüber dem Ausgangswert betrug $-7,7$ (95 %-KI: $-15,4$; $-0,01$; $n = 27$). Nach der Nachbeobachtung in der unverblindeten Verlängerungsstudie betrug die mittlere Veränderung des LVMI gegenüber dem Ausgangswert in Monat 36 $-8,3$ (95 %-KI:

-17,1; 0,4; n = 25) und in Monat 48 -9,1 (95 %-KI: -20,3; 2,0; n = 18). Die mittlere Veränderung des LVMI in Monat 18 bis 24 betrug bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Studienbeginn (Frauen mit einem LVMI Ausgangswert von > 95 g/m² oder Männer mit einem LVMI Ausgangswert von > 115 g/m²) -18,6 (95 %-KI: -38,2; 1,0; n = 8). Nach der Nachbeobachtung in der unverblindeten Verlängerungsstudie betrug die mittlere Veränderung des LVMI in Monat 36 gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie -30,0 (95 %-KI: -57,9; -2,2; n = 4) und in Monat 48 -33,1 (95 %-KI: -60,9; -5,4; n = 4). Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den LVMI beobachtet.

In klinischen Studien mit vorhergehender EET und ohne vorhergehender EET betrug die durchschnittliche Veränderung des LVMI gegenüber dem AT1001-042-Ausgangswert nach der Nachbeobachtung in der unverblindeten Verlängerungsstudie AT1001-042 für Patienten, die durchschnittlich 2,4 und 2,9 Jahre (bis zu 4,0 bzw. 4,3 Jahre) lang mit Galafold behandelt wurden, 1,2 g/m² (95 %-KI: -5,3; 7,7; n = 15) bzw. -5,6 g/m² (95 %-KI: -28,5; 17,2; n = 4).

Krankheitssubstrat

In der klinischen Studie mit vorhergehender EET war der lyso-Gb₃-Spiegel im Plasma bei Patienten mit auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen, die während der 30-monatigen Studiendauer mit Galafold behandelt worden waren, leicht erhöht, blieb aber niedrig. Auch bei Patienten unter EET blieb der lyso-Gb₃-Spiegel im Plasma bis zu 18 Monate niedrig.

In der klinischen Studie ohne vorhergehende EET wies Galafold bei Patienten mit auf eine Behandlung ansprechenden Mutationen einen signifikanten Rückgang der lyso-Gb₃-Konzentration im Plasma und von GL-3 Ansammlungen in den interstitiellen Kapillaren der Niere auf. Patienten, die in Abschnitt 1 randomisiert der Behandlung mit Galafold zugewiesen wurden, wiesen in Monat 6 eine statistisch signifikante größere Reduktion (± SEM) der mittleren GL-3-Ansammlung in den interstitiellen Kapillaren (-0,25 ± 0,10; -39 %) als mit Placebo behandelte Patienten auf (+0,07 ± 0,13; +14 %) (p = 0,008). Patienten, die in Abschnitt 1 randomisiert der Behandlung mit Placebo zugewiesen und in Monat 6 (Abschnitt 2) auf Galafold umgestellt wurden, wiesen in Monat 12 ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der GL-3-Ansammlung in den interstitiellen Kapillaren auf (-0,33 ± 0,15; -58 %) (p = 0,014). In zahlreichen Nierenzelltypen wurde über 12 Monate der Behandlung mit Galafold ein qualitativer Rückgang des GL-3-Spiegels in Podozyten, Mesangiumzellen und glomerulären Endothelzellen beobachtet.

Gesamtbild der klinischen Ergebnisse

In der klinischen Studie mit vorhergehender EET zeigte die Analyse des Gesamtbilds der klinischen Ergebnisse in Bezug auf Er-

eignisse der Nieren, des Herzens sowie zerebrovaskuläre Ereignisse und Tod, dass die Häufigkeit der über 18 Monate beobachteten Ereignisse in der Galafold-Behandlungsgruppe 29% betrug im Vergleich zu 44% in der EET-Gruppe. Die Häufigkeit der Ereignisse bei Patienten, die 30 Monate lang mit Galafold behandelt wurden (32%), war ähnlich, wie in dem 18-monatigen Behandlungsabschnitt.

Von Patienten berichtete Ergebnisse – Bewertungsskala für gastrointestinale Symptome

In der klinischen Studie ohne vorhergehende EET wurde mittels Analyse der Bewertungsskala für gastrointestinale Symptome nachgewiesen, dass Galafold im Vergleich zu Placebo von Studienbeginn bis Monat 6 bei Patienten mit Symptomen bei Studienbeginn mit statistisch signifikanten (p < 0,05) Verbesserungen in der Subskala Durchfall und in der Subskala Reflux zusammenhängend. In der unverblindeten Verlängerungsstudie wurden statistisch signifikante (p < 0,05) Verbesserungen ab Studienbeginn in Bezug auf Durchfall und Verdauungsstörungen beobachtet, sowie eine tendenzielle Verbesserung in der Subskala Verstopfung.

Kinder und Jugendliche

Studie AT1001-020, eine einjährige, offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie der Phase IIIb, beurteilte die Sicherheit, PK, Pharmakodynamik (PD) und Wirksamkeit der Migalastat-Behandlung bei 21 Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Gewicht von ≥ 45 kg) mit Morbus Fabry und ansprechenden Mutationen im Gen, das die α-Galactosidase A (GLA) kodiert. Die Teilnehmer hatten zuvor entweder keine Enzymersatztherapie (EET) erhalten oder hatten die EET mindestens 14 Tage vor der Voruntersuchung abgebrochen. Die mittlere Anzahl Jahre seit der Diagnose von Morbus Fabry betrug 10,2 (± 4,12) Jahre.

Nach 1 Jahr waren die Wirksamkeitsergebnisse bei Jugendlichen, die die gleiche Dosierung wie die Erwachsenen erhielten, in bezüglich Nieren-, Herz- und PD-Werten sowie auf die von den Patienten berichteten Ergebnissen (Patient reported outcomes, PRO) konstant. Die mittlere Gesamtveränderung (SA) gegenüber dem Ausgangswert der eGFR betrug -1,6 (15,4) ml/min/1,73 m² (n = 19). Die mittlere Gesamtveränderung (SA) gegenüber dem Ausgangswert des LVMI betrug -3,9 (13,5) g/m² (n = 18). Der LVMI sank bei 10 Teilnehmern und stieg bei 8 Teilnehmern, aber alle Teilnehmer waren nach 12 Monaten im normalen Bereich. Der Ausgangswert des lyso-Gb₃-Spiegels im Plasma betrug 12,00 ng/ml und die mittlere Gesamtveränderung (SA) gegenüber dem Ausgangswert des lyso-Gb₃-Spiegels im Plasma betrug -0,06 (32,9) (n = 19). Eine Verringerung des lyso-Gb₃-Spiegels im Plasma gegenüber dem Ausgangswert wurde bei Teilnehmern ohne vorhergehende EET beobachtet (Median -2,23 ng/ml, n = 9), bei Teilnehmern mit vorhergehender EET blieben die Spiegel generell stabil (Median 0,54 ng/ml, n = 10). Bei den von den Patienten berich-

teten Ergebnissen gab es keine nennenswerten Änderungen.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Galafold eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Morbus Fabry gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) für eine orale Einzeldosis mit 150 mg Migalastathydrochlorid oder eine einzelne 2-stündige intravenöse Infusion mit 150 mg betrug ungefähr 75 %. Nach einer oralen Einzeldosis mit 150 mg Migalastathydrochloridlösung betrug die Zeit bis zum Spitzenplasmaspiegel ungefähr 3 Stunden. Die Migalastat-Exposition im Plasma (AUC_{0-∞}) und C_{max} zeigten bei oralen Migalastathydrochlorid-Dosierungen von 50 mg bis 1250 mg bei Erwachsenen einen dosisproportionalen Anstieg.

Im Vergleich zum nüchternen Zustand führte die Gabe von Migalastat mit einer sehr fetthaltigen Mahlzeit, 1 Stunde vor einer sehr fetthaltigen oder leichten Mahlzeit oder 1 Stunde nach einer leichten Mahlzeit zu signifikanten Reduktionen der gesamten Migalastat-Exposition (AUC_{0-∞}) von 37 % bis 42 % und Reduktionen von 15 % bis 40 % der mittleren Spitzen-Migalastat-Exposition (C_{max}) (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Bei gesunden Freiwilligen reichte das Verteilungsvolumen (V_Z/F) von Migalastat nach ansteigenden oralen Einzeldosen (25 bis 675 mg Migalastathydrochlorid) von 77 bis zu 133 l. Dies deutet auf eine gute Verteilung im Gewebe hin, die höher als das gesamte Körperwasser (42 l) ist. Nach der Gabe von [¹⁴C]-Migalastathydrochlorid in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 100 μM kam es zu keiner erkennbaren Plasma-Proteinbindung.

Biotransformation

Basierend auf *in vivo*-Daten ist Migalastat ein Substrat von UGT und stellt einen untergeordneten Eliminationsweg dar. Migalastat ist *in vitro* kein Substrat von P-Glykoprotein (P-gP) und es gilt als unwahrscheinlich, dass Migalastat mit Cytochrom P450s wechselwirken würde. Eine pharmakokinetische Studie an gesunden männlichen Freiwilligen mit 150 mg [¹⁴C]-Migalastathydrochlorid zeigte, dass 99 % der im Plasma nachgewiesenen radiomarkierten Dosis aus unverändertem Migalastat (77 %) sowie 3 dehydrierten mit O-Glucuronid konjugierten Metaboliten, M1 bis M3 (13 %), bestand. Ungefähr 9 % der gesamten Radioaktivität war unbestimmt.

Elimination

Bei einer pharmakokinetischen Studie an gesunden männlichen Freiwilligen mit 150 mg [¹⁴C]-Migalastathydrochlorid wurden ungefähr 77 % der radiomarkierten Dosis im Urin nachgewiesen, wovon 55 % als unverändertes Migalastat ausgeschieden wurden

und 4% als kombinierte Metaboliten M1, M2 und M3. Etwa 5% der Gesamtradioaktivität der Probe waren unbestimmte Bestandteile. Ungefähr 20% der gesamten radiomarkierten Dosis wurde mit dem Stuhl ausgeschieden, wobei unverändertes Migalastat den einzigen gemessenen Bestandteil darstellte.

Nach ansteigenden Einzeldosierungen (25 bis 675 mg Migalastathydrochlorid) wurden keine Tendenzen in Bezug auf die Clearance (CL/F) festgestellt. Bei der 150 mg-Dosis betragen die CL/F-Werte 11 bis 14 l/Std. Nach Gabe der gleichen Dosierungen lag die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei ca. 3–5 Stunden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Galafold wurde nicht bei Patienten mit Morbus Fabry untersucht, die eine GFR von weniger als 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen. In einer Einzeldosisstudie mit Galafold bei nicht an Morbus Fabry erkrankten Teilnehmern mit verschiedenen Graden der Niereninsuffizienz war die Exposition bei Teilnehmern mit schwerer Niereninsuffizienz um das 4,3-fache erhöht (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Angesichts des Metabolismus und der Ausscheidungswege ist nicht zu erwarten, dass eine verminderte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Migalastat beeinflusst.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Klinische Studien zu Galafold schlossen eine kleine Anzahl an Patienten im Alter von 65 oder mehr Jahren ein. Die Auswirkung des Alters wurde in einer populationspharmakokinetischen Analyse der Plasma-Migalastat-Clearance in der Studienpopulation beurteilt, die zuvor keine EET erhalten hatte. Der Unterschied der Clearance zwischen Fabry-Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und < 65 Jahren betrug 20% und wurde als klinisch nicht signifikant betrachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Migalastat wurde bei 20 jugendlichen Teilnehmern (12 bis < 18 Jahre und mit einem Gewicht von ≥ 45 kg) mit Morbus Fabry charakterisiert, die in einer offenen Phase-IIIb-Studie (AT1001-020) dasselbe Dosierungsschema wie Erwachsene (123-mg-Migalastat-Kapsel alle zwei Tage) erhielten.

Die Beurteilung der Bioäquivalenz der Exposition wurde bei jugendlichen Teilnehmern (12 bis < 18 Jahre) mit einem Gewicht von ≥ 45 kg, die alle zwei Tage 123 mg Migalastat erhielten, im Vergleich zu Erwachsenen mit demselben Dosierungsschema simuliert. Die aus dem Modell abgeleitete AUC_{tau} bei jugendlichen Teilnehmern (12 bis < 18 Jahre) war mit der Exposition bei Erwachsenen vergleichbar.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Merkmale von Migalastat unterschieden sich zwischen Männern und Frauen weder bei gesunden Freiwilligen noch bei Patienten mit Morbus Fabry signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien mit Einmalgabe oder wiederholter Gabe deuten präklinische Studien auf kein bestimmtes Risiko für den Menschen hin, mit Ausnahme einer mit der Migalastat-Behandlung assoziierten vorübergehenden und vollständig reversiblen Infertilität bei männlichen Ratten. Die mit der Migalastat-Behandlung assoziierte Infertilität trat unter klinisch relevanter Exposition auf. Eine vollständige Reversibilität wurde 4 Wochen nach dem Absetzen beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden präklinisch nach der Behandlung mit anderen Iminoazuckern festgestellt. In der embryo-fetalen Toxizitätsstudie an Kaninchen wurden Befunde wie embryo-fetaler Tod, Verringerung des mittleren fetalen Gewichts, verzögerte Ossifikation und leicht erhöhte Inzidenz kleinerer Skelettanomalien nur unter mit maternaler Toxizität assoziierten Dosierungen beobachtet.

In einer 104-wöchigen Karzinogenitätsstudie an Ratten traten bei einem 19-fach höheren Dosisniveau als der Exposition (AUC) unter der klinisch wirksamen Dosis bei männlichen Tieren vermehrt Inselzelladenome des Pankreas auf. Es handelt sich hierbei um einen häufigen spontanen Tumor bei *ad libitum*-gefütterten männlichen Ratten. In Abwesenheit ähnlicher Befunde bei weiblichen Tieren, keinen Befunden aus Testreihen hinsichtlich der Genotoxizität oder in der Karzinogenitätsstudie mit Tg.rasH2-Mäusen sowie in Abwesenheit präneoplastischer Befunde des Pankreas bei Nagetieren oder Affen wird diese Beobachtung als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend angesehen, und ihre Relevanz für Menschen ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/PCTFE-/PVC-/Al-Blisterpackung.
Packungsgröße von 14 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irland
Tel.: +353 (0) 1 588 0836
Fax: +353 (0) 1 588 6851
E-Mail: info@amicusrx.co.uk

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1082/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

02. Mai 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Amicus Therapeutics GmbH
Willy-Brandt-Platz 3
81829 München
Telefon: 089/2488 798 10
Telefax: 089/2488 798 99

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt