

## 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 ( $\alpha$ -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 Enzymersatztherapie (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 m<sup>2</sup> 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  $\geq 12$  bis < 18 Jahren und mit einem Gewicht von  $\geq 45$  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 % und durch die Einnahme mit Kaffee um ca. 60 % (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Es sind mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold keine Nahrungsmittel und kein Koffein zu sich zu nehmen, was einem Nüchternsein von mindestens 4 Stunden entspricht (siehe Abschnitt 4.5).

Während der 4 Stunden Nüchternsein kann der Patient Wasser (klar, aromatisiert, gesüßt), Fruchtsäfte ohne Fruchtfeisch und koffeinfreie kohlensäurehaltige 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 zerkaaut 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 m<sup>2</sup>) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenztes Datenmaterial deutet darauf hin, dass die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Migalastat und einer Infusion einer Standard-Enzymersatztherapie 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 Enzymersatztherapie vorgesehen.

## Kinder und Jugendliche

123-mg-Migalastat-Kapseln sind nicht für Kinder ( $\geq 12$  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.

**Wirkung anderer Arzneimittel auf Migalastat**  
Die gleichzeitige Einnahme von Migalastat mit Koffein verringert die systemische Exposition von Migalastat (AUC und C<sub>max</sub>), was die Wirksamkeit von Galafold verringern kann (siehe Abschnitt 5.2). Die Verabreichung von Koffein mindestens 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Einnahme von Galafold ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

## 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.

# Galafold 123 mg Hartkapseln



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 Iminozuckern festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Migalastat beeinflusste nicht die Fertilität weiblicher Ratten.

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

Galafold hat keinen oder einen zu vernachlässigen 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  $\geq 45$  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 nationale Meldesystem anzugeben.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen unter Galafold**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugter Begriff)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesie, Benommenheit, Hypästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	Häufig	Herzklopfen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Stuhldrang, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Juckreiz
	Gelegentlich	Angioödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen, Myalgie, Schiehals, Schmerzen in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Schmerzen
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinkinasekonzentration im Blut, Gewichtszunahme

\* Berichtet aus Daten nach der Markteinführung

### Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

### Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 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

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  $\alpha$ -Galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A), das für den Stoffwechsel von Glycosphingolipiden

(z. B. GL-3, lyso-Gb<sub>3</sub>) erforderlich ist. Eine verminderte  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Gal A-Formen zu binden. Die Genotypen dieser Formen werden als auf die Behandlung ansprechende Mutationen bezeichnet. Die Bindung an Migalastat stabilisiert diese mutierten  $\alpha$ -Gal A-Formen im endoplasmatischen Retikulum und fördert deren ordnungsgemäßen Transport zu den Lysosomen. In den Lysosomen wird die  $\alpha$ -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.galafolddamenabilitytable.com](http://www.galafolddamenabilitytable.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

# Galafold 123 mg Hartkapseln

(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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Galafold in pharmakodynamischen Studien der Phase 2 ergaben im Allgemeinen bei einem Großteil der Patienten Anstiege der endogenen  $\alpha$ -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 Pivotstudien der Phase 3 und in zwei unverblindeten klinischen Verlängerungsstudien untersucht. Alle Patienten erhielten die empfohlene Dosis von 123 mg Galafold an jedem zweiten Tag.

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.

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	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

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 4

# GalaFold 123 mg Hartkapseln



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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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>G; 937G>T]	c.C160G/G937T	L54V/D313Y
c.160C>T	c.C160T	L54F

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 6

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 10

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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.[578G>T; 936G>C]	c.G578T/G936C	R193M/Q312H
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

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 14

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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.[602C>T; 937G>T]	c.C602T/G937T	S201F/D313Y
c.607G>C	c.G607C	E203Q
c.608A>C	c.A608C	E203A
c.608A>G	c.A608G	E203G
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

# GalaFold 123 mg Hartkapseln



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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 18

# GalaFold 123 mg Hartkapseln



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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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 oder c.981A>C	c.A981T oder c.A981C	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 22

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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.1069G>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

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 24

# GalaFold 123 mg Hartkapseln



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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

# GalaFold 123 mg Hartkapseln

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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

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

Nukleotidveränderung (lang)	Nukleotidveränderung (kurz)	Änderung der Proteinsequenz
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
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 zweiten klinischen Phase-3-Studie (FACETS) handelte es sich um eine 6-monatige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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-2- und Phase-3-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 entweder aus der unverblindeten Verlängerungsstudie AT1001-041 oder direkt aus der Phase-3-Studie ATTRACT gewechselt sind. Die durchschnittliche Exposition gegenüber der vermarkteten Galafold-Dosis von 123 mg jeden zweiten Tag für Patienten in dieser Studie lag bei 32,3 ( $\pm 12,3$ ) Monaten (n = 82). 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<sub>CKD-EPI</sub>-Veränderungsrate betrug in der Galafold-Gruppe  $-0,40 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (95 % Konfidenzintervall [KI]:  $-2,272$ ;  $1,478$ ; n = 34), verglichen mit  $-1,03 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (95 % KI:  $-3,636$ ;  $1,575$ ; n = 18) in der EET-Gruppe. Die mittlere jährliche Rate der eGFR<sub>CKD-EPI</sub>-Veränderung ab Grundlinie betrug bei den Patienten, die 30 Monate lang mit Galafold

behandelt wurden,  $-1,72 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (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<sub>CKD-EPI</sub>-Veränderungsrate  $-0,74 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (95 %-KI:  $-1,89$ ;  $0,40$ ; n = 41). Während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten placebokontrollierten Zeitraums wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

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

# Galafold 123 mg Hartkapseln

dem Ausgangswert bei Patienten ohne vorhergehende EET  $-1,71 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (95 %-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  $-1,78 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (95 %-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  $95,3 \text{ g/m}^2$  und  $92,9 \text{ g/m}^2$  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 ( $\text{g/m}^2$ ) betrug bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (Frauen mit Ausgangswert-LVMi  $> 95 \text{ g/m}^2$  sowie Männer mit Ausgangswert-LVMi  $> 115 \text{ g/m}^2$ ) 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  $> 95 \text{ g/m}^2$  oder Männer mit einem LVMi Ausgangswert von  $> 115 \text{ g/m}^2$ )  $-18,6$  (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,  $1,2 \text{ g/m}^2$  (95 %-KI:  $-5,3$ ;  $7,7$ ; n = 15) bzw.  $-5,6 \text{ g/m}^2$  (95 %-KI:  $-28,5$ ;  $17,2$ ; n = 4).

## Krankheitssubstrat

In der klinischen Studie mit vorhergehender EET war der lyso-Gb<sub>3</sub>-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-Gb<sub>3</sub>-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-Gb<sub>3</sub>-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 ( $\pm \text{SEM}$ ) der mittleren GL-3-Ansammlung in den interstitiellen Kapillaren ( $-0,25 \pm 0,10$ ;  $-39\%$ ) als mit Placebo behandelte Patienten auf ( $+0,07 \pm 0,13$ ;  $+14\%$ ) ( $p = 0,008$ ). 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 ( $-0,33 \pm 0,15$ ;  $-58\%$ ) ( $p = 0,014$ ). 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 Ereignisse 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 zusammenhangt. 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

In Studie AT1001-020, einer einjährigen, offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen Studie der Phase 3b, wurde 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  $\geq 45 \text{ kg}$ ) mit Morbus Fabry und entsprechenden Mutationen im Gen, das die  $\alpha$ -Galactosidase A (GLA) kodiert, beurteilt. 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  $9,6 (\pm 4,25)$  Jahre.

Nach 1 Jahr zeigten die Jugendlichen, die die gleiche Dosierung erhielten wie Erwachsene, konsistente Wirksamkeitsergebnisse bezüglich Nieren-, Herz- und PD-Werten sowie den Angaben in den von Patienten berichteten Ergebnissen. Die mittlere Gesamtveränderung (SA) gegenüber dem Ausgangswert der eGFR betrug  $-1,6$  ( $15,4$ )  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  (n = 19). Die mittlere Gesamtveränderung (SA) gegenüber dem Ausgangswert des LVMi betrug  $-3,9$  ( $13,5$ )  $\text{g/m}^2$  (n = 18). Der LVMi sank bei 10 Teilnehmern und stieg bei 8 Teilnehmern, aber alle Teilnehmer blieben nach 12 Monaten im Normalbereich. Der Ausgangswert des lyso-Gb<sub>3</sub>-Spiegels im Plasma betrug  $12,00 \text{ ng/ml}$  und die mittlere Gesamtveränderung (SA) gegenüber dem Ausgangswert des lyso-Gb<sub>3</sub>-Spiegels im Plasma betrug  $-0,06$  ( $32,9$ ) (n = 19). Eine Verringerung des lyso-Gb<sub>3</sub>-Spiegels im Plasma gegenüber dem Ausgangswert wurde bei Teilnehmern ohne vorhergehende EET beobachtet (Median  $-2,23 \text{ ng/ml}$ , n = 9), bei Teilnehmern mit vorhergehender EET blieben die Spiegel generell stabil (Median  $0,54 \text{ ng/ml}$ , n = 10). Bei den von den Patienten berichteten 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  $150 \text{ mg}$  Migalastathydrochlorid oder eine einzelne 2-stündige intravenöse Infusion mit  $150 \text{ mg}$  betrug ungefähr 75 %. Nach einer oralen Einzeldosis mit  $150 \text{ mg}$  Migalastathydrochloridlösung betrug die Zeit bis zum Spitzenplasmaspiegel ungefähr 3 Stunden. Die Migalastat-Exposition im Plasma ( $AUC_{0-\infty}$ ) und  $C_{\max}$  zeigten bei oraler Migalastathydrochlorid-Dosierungen von  $50 \text{ mg}$  bis  $1250 \text{ mg}$  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 ( $AUC_{0-\infty}$ ) von 37 % bis 42 % und Reduktionen von 15 % bis 40 % der mittleren Spitzen-Migalastat-Exposition ( $C_{max}$ ) (siehe Abschnitt 4.2).

Im Vergleich zur Einnahme einer Einzeldosis Migalastat mit Wasser führte die Einnahme von Kaffee mit etwa 190 mg Koffein zu einer signifikanten Verringerung der systemischen Exposition von Migalastat (mittlere Verringerung der  $AUC_{0-\infty}$  um 55 % und mittlere Verringerung der  $C_{max}$  um 60 %). Die Resorptionsgeschwindigkeit ( $t_{max}$ ) von Migalastat wurde durch die Verabreichung von Koffein im Vergleich zu Wasser nicht beeinflusst. Es wurden keine Auswirkungen beobachtet, wenn Migalastat zusammen mit natürlichen (Saccharose) und künstlichen (Aspartam oder Acesulfam K) Süßungsmitteln eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

#### 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 [ $^{14}C$ ]-Migalastathydrochlorid in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 100  $\mu$ M 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-Glycoprotein (P-gP) und es gilt als unwahrscheinlich, dass Migalastat mit Cytochrom P450s wechselwirken würde. Eine pharmakokinetische Studie an gesunden männlichen Freiwilligen mit 150 mg [ $^{14}C$ ]-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 [ $^{14}C$ ]-Migalastathydrochlorid wurden ungefähr 77 % der radiomarkierten Dosis im Urin nachgewiesen, wovon 55 % als unverändertes Migalastat ausgeschieden wurden und 5 % als kombinierte Metaboliten M1, M2 und M3. Etwa 3 % 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 Clea-

rance (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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>).

##### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Angeichts 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-3b-Studie (AT1001-020) dasselbe Dosierungsschema wie Erwachsene (123-mg-Migalastat-Kapsel alle zwei Tage) erhielten.

Die Beurteilung der Bioäquivalenz der Exposition wurde bei jugendlichen Personen (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 Modell-abgeleiteten  $AUC_{tau}$  bei jugendlichen Personen (12 bis < 18 Jahre) waren 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 Praktische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien mit Einmalgabe oder wiederholter Gabe deuten praktische 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 Iminozuckern 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 Skeletanomalien 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 Teststreu-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 aufzubewahren, 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.

# Galafold 123 mg Hartkapseln



## 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

August 2025

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

### Deutschland

Verschreibungspflichtig

### Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

## 12. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND & ÖSTERREICH

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

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

