



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de migalastat (Galafold®) en pacientes con enfermedad de Fabry

IPT, 7/2018. V1

Fecha de publicación: 12 de marzo de 2018[†]

La enfermedad de Fabry (EF), también denominada enfermedad de Anderson-Fabry, *angioqueratoma corporis diffusum universale o Morbus Fabry*, es una enfermedad por depósito lisosomal (1,2). Se transmite con herencia ligada al cromosoma X (1,2). La EF es causada por mutaciones en el gen GLA (*Galactosidase Alpha*), que se asocian a un déficit de la enzima lisosómica alfa-galactosidasa A (α -Gal A), lo cual da lugar a una acumulación de glucoesfingolípidos, fundamentalmente globotriosilceramida (Gb3), en los lisosomas de las células del endotelio vascular, en otros tipos celulares y de forma extracelular. La prevalencia estimada de la EF está entre 1: 40.000 hasta 1: 117.000 nacidos vivos. En España hay censados 92 pacientes en el registro FOS (*Fabry Outcome Survey*) (3), pero el número total estimado de pacientes con EF podría llegar a los 200.

La EF tiene dos fenotipos principales: clásico (más severo y de inicio más temprano) y atípico (menos severo y de aparición tardía). Se han identificado más de 800 mutaciones diferentes en el gen GLA capaces de causar la EF. Aproximadamente el 60% son mutaciones con cambio de sentido (del inglés *missense*) lo que resulta en sustituciones de aminoácidos individuales en la α -Gal A (2). Por otra parte, la mayoría de las mutaciones sin sentido (del inglés *nonsense*), que son menos frecuentes, se asocian con el fenotipo clásico. Las manifestaciones clínicas de la EF clásica suelen comenzar en la infancia. Dado que son muy variadas y polimorfas, suele haber una demora en el diagnóstico (aproximadamente 10-20 años). Existe afectación multisistémica, y el perfil de manifestaciones se va modificando según la edad. Las más habituales y constantes son la afectación neuropática en forma de dolor neuropático en pies y manos, asociados o no a crisis agudas de dolor (crisis de Fabry), la presencia de angioqueratomas cutaneomucosos y la afectación orgánica sistémica (renal, cardíaca, cerebrovascular). La afectación renal es la causa más importante de morbimortalidad en esta entidad. La insuficiencia renal crónica, con un curso evolutivo semejante al observado en la nefropatía diabética, representaba la primera causa de muerte hasta la disponibilidad de la diálisis. La albuminuria comienza en la adolescencia y el deterioro progresivo de la función renal se produce habitualmente entre la cuarta y quinta década de la vida, aunque pueden presentarse a edades más tempranas. La afectación vascular cerebral por depósito multifocal de Gb3 en vasos pequeños o por ictus es la segunda causa de morbimortalidad. La cardiopatía es frecuente a partir de los 40 años (4). El hallazgo más frecuente es la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI). Entre el resto de afectaciones destacan la gastrointestinal, en forma de dolor abdominal de tipo cólico y diarrea, así como la hipoacusia neurosensorial y la opacidad corneal.

En adición al tratamiento de los síntomas, la terapia de sustitución enzimática (TSE) con enzimas obtenidas por tecnología del ADN

recombinante, ofrece actualmente la posibilidad de enlentecer la progresión de la enfermedad e incluso la remisión de algunas manifestaciones clínicas en estos pacientes, con la probable mejoría del pronóstico a largo plazo (5). Tanto los pacientes con EF clásica como los pacientes con inicio tardío (EF atípica) necesitan tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad. La TSE consiste en la perfusión intravenosa (IV), cada dos semanas, de la enzima deficitaria, existiendo dos medicamentos autorizados en la Unión Europea para TSE a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de EF: a) agalsidasa alfa (Replagal®) en adultos y niños con edad ≥ 7 años (6); b) agalsidasa beta (Fabrazyme®), en adultos y niños con edad ≥ 8 años (7).

MIGALASTAT (GALAFOLD®)

Galafold® (migalastat) es un medicamento huérfano autorizado en junio de 2016 para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento (8,9).

Existen aproximadamente 269 mutaciones susceptibles y 581 no susceptibles, de un total de 850 mutaciones evaluadas con el test HEK-GLP (*Human Embryonic Kidney-Good Laboratory Practice*) (9). Se calcula que se descubrirán unas 30-40 mutaciones nuevas cada año en los próximos años. Entre el 35%-50% de los pacientes con EF tienen mutaciones susceptibles de tratamiento. Las mutaciones de GLA susceptibles y no susceptibles al tratamiento con migalastat figuran en la sección 5.1 de la ficha técnica autorizada (8) (también disponibles en la dirección de internet: www.galafoldamenabilitytable.com).

La posología recomendada de migalastat es de una cápsula (123 mg de migalastat, equivalentes a 150 mg de migalastat hidrocloreto) en días alternos a la misma hora del día. Se debe administrar en ayunas (2 horas anteriores o posteriores a las comidas), dado que la exposición al fármaco se reduce en un 40% cuando se ingiere con alimentos (8).

El tratamiento con migalastat debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la EF. Migalastat no está indicado para un uso simultáneo con la terapia de sustitución enzimática.

No existen datos en niños de 0 a 15 años y no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <30 ml/min). No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad ni en insuficiencia hepática (8).

Farmacología

El migalastat es una chaperona farmacológica diseñada para unirse de forma selectiva y reversible con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes, anormalmente plegadas e inestables, de α -Gal A, cuyos genotipos se denominan mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. El migalastat estabiliza dichas formas mutantes en el retículo endoplásmico y facilita su paso a los lisosomas, donde la disociación de migalastat restaura la actividad de la enzima, produciéndose el catabolismo de los glucoesfingolípidos acumulados responsables de la enfermedad (8).

Eficacia

La eficacia clínica y la seguridad de migalastat se evaluaron en dos ensayos principales de fase 3 (estudios AT1001-011 y AT1001-012) en 124 pacientes (estudio 011: 67 pacientes; estudio 012: 57 pacientes), y en un estudio de extensión abierto con pacientes procedentes de los 2 ensayos (estudio AT1001-041). Todos los pacientes recibieron la dosis recomendada de 123 mg de migalastat (equivalente a 150 mg de migalastat hidrocloreto) en días alternos (9).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 8 de noviembre de 2016

La evaluación de eficacia se basó en el análisis de parámetros bioquímicos y cardíacos de gran importancia en pacientes con EF, así como en la evaluación de una variable clínica combinada exploratoria de eventos renales, cardíacos, cerebrovasculares o muerte en uno de los estudios:

a) **Inclusiones GL-3:** en la EF, puede observarse acumulación de GL-3 (cuerpos cebra o lamelares) en todos los tejidos del cuerpo.

b) **Actividad α -Gal A:** debido al mecanismo de acción de migalastat (estabilización de la enzima α -Gal A), el aumento de la actividad de dicha enzima confirmaría su modo de acción. Este parámetro es menos relevante en el sexo femenino, ya que las mujeres son heterocigotas (tienen una copia intacta del gen en el cromosoma X no afectado que expresa la enzima α -Gal A) y la actividad de la enzima basalmente es mayor que en hombres con EF (puede ser normal y tienen menos margen de mejora). En los estudios principales, se midió la actividad α -Gal A en células mononucleares de sangre periférica (PBMC: *Peripheral Blood Mononuclear Cells*).

c) **Liso-Gb3:** es una forma no acilada de Gb3 identificada como un producto de almacenamiento en la EF, y considerada un marcador sensible de la enfermedad, existiendo al menos 6 análogos.

Los niveles en plasma son mayores en hombres que en mujeres con EF, por lo que es necesario realizar análisis de sensibilidad para observar un pequeño cambio en la liso-Gb3 en mujeres. Los pacientes con EF pueden clasificarse en diferentes fenotipos de acuerdo a los niveles de liso-Gb3, tales como la EF clásica (hombres con concentraciones plasmáticas de liso-Gb3 de 50-100 nmol/l o más, y mujeres con concentraciones entre 0-20 nmol/l);

d) **TFG (tasa de filtración glomerular):** La TFG es la estimación más sensible de la función renal. Como en la nefropatía diabética, en la EF, la función renal permanece estable durante años y posteriormente puede deteriorarse a lo largo del tiempo, especialmente en pacientes con proteinuria $>1\text{g}/24\text{h}$, por lo que uno de los objetivos es su estabilización. La demostración de diferencias en la estabilización de la función renal es posible si los pacientes están en la etapa de pérdida de función renal. En los estudios se calculó utilizando la $e\text{TFG}_{\text{CKD-EPI}}$ (estimación de la tasa de filtración glomerular de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (10).

e) **Parámetros cardíacos:** se realizó ecocardiografía para evaluar la hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) utilizando el iMVI (índice de masa del VI, en g/m^2) y la masa del ventrículo izquierdo (en g), así como la función ventricular utilizando la fracción de acortamiento del VI y la fracción de eyección del VI.

f) **Criterio de valoración clínico combinado** (solo evaluado en el estudio AT1001-012): se definió como la tasa de eventos renales (descenso de la TFG $\geq 15\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$, con una TFG $< 90\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$; aumento en la proteinuria de 24 h $\geq 33\%$, con aumento de proteinuria $\geq 300\text{ mg}$ relativo al nivel basal), eventos cardíacos (angina, infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia), acontecimientos cerebrovasculares (ictus, accidente isquémico transitorio) o muerte por cualquier causa.

Estudio FACETS (AT1001-011)

Ensayo fase 3 controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, para evaluar la eficacia y la seguridad de migalastat en 67 pacientes (34 migalastat: 12 hombres y 22 mujeres); 33 placebo: 12 hombres y 21 mujeres), con diagnóstico confirmado de EF, sin exposición previa a TSE o que habían sido tratados anteriormente con TSE y lo habían interrumpido durante al menos los 6 meses previos al estudio, que fuesen portadores de mutaciones GLA susceptibles de responder al tratamiento (utilizando el ensayo HEK), y que presentaran unos niveles de GL-3 en orina ≥ 4 veces el límite superior de la normalidad. El estudio tenía dos etapas de 6 meses cada una. En la primera etapa, los pacientes recibían migalastat 150 mg o placebo

durante 6 meses días alternos. En la segunda todos los pacientes recibían migalastat durante 6 meses más. Tras estos 12 meses los pacientes podían entrar en una fase de extensión de 12 meses más de duración, transcurridos los cuales tenían la posibilidad de entrar en un estudio de extensión aun en marcha (AT1001-041).

Se realizaron biopsias renales para investigar si las inclusiones GL-3 estaban presentes en los capilares intersticiales para confirmar definitivamente el diagnóstico de EF.

La variable principal en la primera etapa del estudio fue el porcentaje de respondedores con respecto a las inclusiones GL-3 a los 6 meses de tratamiento (definidos como aquellos pacientes con una reducción $\geq 50\%$ con respecto al nivel basal en el número medio de inclusiones en los capilares intersticiales de las biopsias renales).

En la segunda etapa las variables de eficacia fueron la $e\text{TFG}_{\text{CKD-EPI}}$, iMVI, SF-36v2, BPI (*Brief Pain Inventory*) *short form*, GSRG (*Gastrointestinal Symptoms Rating Scale*), número medio de inclusiones GL-3 por capilar intersticial renal, y liso-Gb3 en plasma.

Datos demográficos: La media de edad fue de 40 años en el grupo de migalastat y de 44,5 años en el grupo placebo. Un 36% eran varones, un 25% de pacientes tenía historia de TSE, y un 28% recibía IECAs o ARA-II o inhibidores de la renina. El 60% tenía más de 2 órganos afectados.

Inclusiones GL-3: En la primera etapa del estudio, en la población global, la tasa de respuesta en la variable principal de eficacia fue del 40,6% (13/34) en el grupo de migalastat y del 28,1% (9/33) en el grupo de placebo, no observándose diferencias significativas. No obstante, al estudiar la población del estudio con mutaciones susceptibles (50 pacientes del total de 67), sí hubo diferencias significativas en la variable secundaria reducción del número promedio de inclusiones GL-3 por capilar intersticial a los 6 meses vs. el número promedio basal con migalastat ($-0,25 \pm 0,10$; -39%) comparado con el placebo ($+0,07 \pm 0,13$; $+14\%$) ($p = 0,008$). Los pacientes aleatorizados a placebo en la primera etapa del estudio que cambiaron a migalastat en el mes 6 (fase 2 del estudio) también mostraron descensos estadísticamente significativos en las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial en el mes 12 ($-0,33 \pm 0,15$; -58%) ($p=0,014$). Las reducciones en los niveles de GL-3 se observaron en varios tipos de células renales (podocitos, células mesangiales y células endoteliales glomerulares), durante 12 meses de tratamiento con migalastat.

Función renal: la $e\text{TFG}_{\text{CKD-EPI}}$ basal fue de $95,4\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ en el grupo de migalastat y $93,8\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ en el grupo de placebo. Tras 6 meses de tratamiento, la $e\text{TFG}$ media se mantuvo estable con migalastat (cambio con respecto al nivel basal: $+1,8 \pm 2,3\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) y con placebo (cambio con respecto al nivel basal: $-0,3 \pm 7,5\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) (diferencias no significativas). En el ensayo de extensión abierto con pacientes no expuestos previamente a TSE, la función renal permaneció estable durante 3 años de tratamiento con migalastat. Tras una media de 36 meses de tratamiento, la tasa de cambio promedio anualizada de la $e\text{TFG}_{\text{CKD-EPI}}$ fue de $-0,81\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ (IC95%: $-2,00, 0,37$).

Actividad α -Gal A: en hombres con mutaciones susceptibles, se mantuvieron incrementos de $\sim 2.6\text{ nmol}/\text{h}/\text{mg}$ en la actividad α -Gal A hasta el mes 24 con migalastat, lo que supone un incremento de casi el doble con respecto al nivel medio basal, que era de $1,4 \pm 3,1\text{ nmol}/\text{h}/\text{mg}$.

Índice de Masa del Ventrículo Izquierdo (iMVI): No se observaron diferencias clínicamente significativas en el iMVI durante el periodo controlado con placebo de 6 meses inicial. No obstante, migalastat sí produjo un descenso promedio a los 18-24 meses de tratamiento en comparación con el basal en el iMVI (diferencia: $-7,7\text{ g}/\text{m}^2$; IC95%: $-15,4, -0,01$), en el análisis de los pacientes con mutación susceptible ($n=50$), de los cuales 27 fueron

evaluables para iMVI por tener disponibles las mediciones basales y a los 18-24 meses. El cambio promedio parece aumentar a los 30- a 36 meses (diferencia vs. basal: $-17,0 \text{ g/m}^2$ (IC95%: $-26,2, -7,9$; $n = 15$). En el subgrupo de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda basal (varones con iMVI basal $> 115 \text{ g/m}^2$ y mujeres con iMVI basal $> 95 \text{ g/m}^2$), el cambio promedio del iMVI desde el periodo basal hasta los meses 18-24 fue de $-18,6 \text{ g/m}^2$ (IC95%: $-38,2, 1,0$; $n = 8$), fue aumentando hasta los meses 30-36 (diferencia vs. basal: $-30,0$; IC95%: $-57,9, -2,2$; $n = 4$), en este caso sí se hallaron diferencias significativas.

Con respecto a otros parámetros cardiacos, tales como la FEVI y la fracción de acortamiento, fueron normales basalmente y no se produjeron cambios significativos durante el estudio.

Síntomas gastrointestinales (GSRS) (sólo evaluados en este estudio): hubo una mejora estadísticamente significativa con migalastat en comparación con placebo a los 6 meses en síntomas gastrointestinales de diarrea en la población global y en reflujo en pacientes con síntomas basales, aunque no así para síntomas de indigestión, estreñimiento o dolor abdominal. Durante la extensión abierta a 2 años, se observaron mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,05$) desde el periodo basal en síntomas de diarrea e indigestión, con una tendencia de mejora en los síntomas de estreñimiento. No obstante, el valor de significación estadística no fue ajustado por multiplicidad.

Estudio ATTRACT (AT1001-012)

Ensayo clínico fase 3, abierto, aleatorizado, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad del migalastat comparado con la TSE (agalsidasa beta, agalsidasa alfa) en pacientes con EF. Todos los pacientes estaban con TSE antes de ser incluidos en el ensayo, y presentaban mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. Se consideró que ambos tratamientos serían comparables si se daba una superposición mayor al 50% de los IC95%, y se demostraba una diferencia de mínimos cuadrados en la tasa de cambio anualizada de la TFG no superior a $2,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pero no incluía una hipótesis estadística de no inferioridad. Los pacientes fueron aleatorizados a cambiar de TSE a migalastat 150 mg al día por vía oral, o a continuar con TSE durante 18 meses. El 62% de los pacientes que continuaron con TSE lo hicieron con agalsidasa alfa, a la dosis autorizada de $0,2 \text{ mg/kg}$ cada 2 semanas, mientras que el 38% restante recibió agalsidasa beta 1 mg/kg cada 2 semanas. La aleatorización fue estratificada por sexo y proteinuria. Al finalizar el estudio los pacientes tenían la posibilidad de entrar en un estudio de extensión (AT1001-041) (en marcha actualmente), abierto, de 12 meses de duración, en el cual todos los pacientes recibirían migalastat independientemente del tratamiento previo. Un total de 57 pacientes (migalastat: 36; TSE: 21) recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio (población de seguridad), de los cuales 52 pacientes (migalastat: 34 vs. TSE: 18) fueron evaluables para eficacia (población ITT modificada).

Datos demográficos: las características demográficas fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. En el grupo de migalastat ($n=36$) se incluyeron 16 hombres y 20 mujeres, con una media de edad de 50,5 años, mientras que en el grupo control ($n=21$) se incluyeron 9 hombres y 12 mujeres con una media de edad de 46,3 años. Aproximadamente el 70% de los pacientes tenían más de 2 órganos afectados.

Función renal: la función renal permaneció estable hasta los 18 meses de tratamiento con migalastat. La tasa de cambio anualizada promedio en la eTFG_{CKD-EPI} fue de $-0,40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IC95%: $-2,272, 1,478$) en el grupo de migalastat comparado con $-1,03 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (IC95%: $-3,636, 1,575$) en el grupo de TSE. La diferencia, por tanto, fue de $0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y la superposición de intervalos fue total, con los que se cumplieron los criterios preespecificados para considerar una eficacia comparable.

Criterio de valoración clínico combinado: un análisis de un criterio de valoración clínico combinado formado por eventos renales (descenso de la TFG $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, con una TFG $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; aumento en la proteinuria de 24 h $\geq 33\%$, con aumento de proteinuria $\geq 300 \text{ mg/d}$ relativo al nivel basal), eventos cardiacos (angina, infarto, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia), acontecimientos cerebrovasculares (ictus, accidente isquémico transitorio) o muerte por cualquier causa, mostró una frecuencia de pacientes con eventos del 29% (10 de 34 pacientes) en el grupo de migalastat frente a un 44% (8 de 18 pacientes) en el grupo de TSE. Los datos desagregados fueron 8 vs. 6 (24% vs. 33%) para eventos renales, 2 vs. 3 (6% vs. 17%) para eventos cardiacos y 0 vs. 1 (0% vs. 6%) para eventos cerebrovasculares, sin que se notificara ninguna muerte durante el estudio. En el grupo de TSE, 2 pacientes desarrollaron 2 eventos cada uno (renal y cardiaco).

Niveles plasmáticos de liso-Gb₃: permanecieron bajos y estables hasta los 18 meses tanto en los pacientes con mutaciones susceptibles de responder al tratamiento que cambiaron de TSE a migalastat como en pacientes que siguieron con TSE.

Índice de masa ventricular izquierda (iMVI): después de 18 meses de tratamiento con migalastat se produjo una reducción estadísticamente significativa del iMVI versus el nivel basal en el grupo de migalastat ($-6,5 \text{ g/m}^2$; IC95%: $-11 \text{ a } -2,1$), que no se observó en el grupo de TSE ($-2,0 \text{ g/m}^2$; IC95%: $-11,0 \text{ a } 7,0$). El cambio desde el periodo basal hasta el mes 18 en el iMVI (g/m^2) en el subgrupo de 18 pacientes con hipertrofia ventricular izquierda basalmente (mujeres con iMVI basal $> 95 \text{ g/m}^2$ y hombres con iMVI basal $> 115 \text{ g/m}^2$) fue de $-8,4$ (IC95%: $-15,7, 2,6$; $n = 13$) para migalastat y de $4,5$ (IC95%: $-10,7, 18,4$; $n = 5$) para TSE. A pesar de no obtenerse diferencias significativas parece apreciarse una mayor reducción del iMVI con migalastat. Sin embargo estos datos deben ser interpretados con cautela debido al reducido número de pacientes valorados.

Subgrupo de varones con EF clásica:

Se realizó un análisis *post-hoc* de este subgrupo que incluía a pacientes varones con enfermedad multiorgánica y una actividad α -Gal A $< 3\%$ tratados con migalastat procedentes de los estudios FACETS ($n=14$) y ATTRACT ($n=12$). Dichos pacientes mostraron una estabilización de la eTFG, medida por la tasa de cambio promedio anualizada (rango: $-0,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en FACETS y $-2,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en ATTRACT) que es al menos similar a la alcanzada con la TSE (rango de tasa de cambio anualizada entre $-1,5$ y $-3,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y superior a la de los pacientes no tratados (rango de tasa de cambio anualizada entre $-2,6$ y $-12,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) basado en una comparación histórica (9).

Los pacientes varones con EF clásica tratados con migalastat mostraron también una reducción en el iMVI, medida por la tasa de cambio promedio anualizada (rango: $-10,4 \text{ g/m}^2$ en FACETS y $-7,9 \text{ g/m}^2$ en ATTRACT), que es al menos similar a la alcanzada con la TSE (rango de tasa de cambio anualizada entre $+1,2$ y $+1,7 \text{ g/m}^2$) y superior a la de los pacientes no tratados (rango de tasa de cambio anualizada entre $+4,7$ y $+8,0 \text{ g/m}^2$) basado en una comparación histórica (9).

Seguridad

El programa clínico de migalastat para la EF incluye un total de 386 pacientes/voluntarios sanos reclutados en 20 ensayos clínicos (10 Fase 1, 6 Fase 2, y 4 Fase 3). Además, están en marcha 2 estudios adicionales (AT1001-041, y AT1001-042).

En los 20 estudios finalizados, 371 pacientes/voluntarios sanos han sido expuestos a migalastat oral. De estos, 168 son pacientes con EF, y de ellos, 119 han sido tratados durante al menos 1 año, con una media de exposición de 18 meses. La exposición de los pacientes más larga hasta la fecha es de 8,8 años (fecha de cierre de datos: 10

de octubre de 2014). El programa de desarrollo clínico de migalastat incluyó pacientes de ambos sexos, voluntarios sanos, voluntarios con insuficiencia renal, pacientes con EF, y pacientes de edad avanzada (> 65 años, n = 6), con un rango de dosis entre 50 mg y 2000 mg). Asimismo, ha habido exposición a migalastat en tres mujeres embarazadas, aunque no se recomienda utilizar migalastat durante el embarazo debido a los datos limitados.

Los estudios Fase 1 y 2 mostraron que el tratamiento con migalastat hasta 2000 mg fue generalmente seguro y bien tolerado. En el estudio fase 3 comparado con placebo (FACETS, el porcentaje de pacientes con algún acontecimiento adverso (AA) fue similar con migalastat y placebo (91% en ambos grupos), mientras que fue mayor con migalastat para AA relacionados con la medicación (44% vs. 27%). Los AA más frecuentes (frecuencia \geq 10%) con migalastat fueron cefalea, nasofaringitis, náuseas, cansancio, pirexia y parestesia, mientras que aquellos con una diferencia \geq 10% con respecto a placebo fueron la cefalea y la nasofaringitis. En el estudio fase 3 comparado con TSE (ATTRACT), el porcentaje de pacientes con algún acontecimiento adverso fue similar en ambos grupos (94% vs. 95%), pero menos pacientes con migalastat presentaron acontecimientos adversos graves (19% vs. 33%). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis (33% vs. 33%), cefalea (25% vs. 24%), mareos (17% vs. 10%), gripe (14% vs. 19%), dolor abdominal, diarrea y náuseas (14% vs. 10% en los 3 casos) infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario (11% vs. 5% en ambos casos). Los acontecimientos adversos notificados con migalastat fueron leves o moderados y fácilmente manejables en la práctica clínica habitual.

En los dos estudios de fase 3, la frecuencia global de Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se redujo del 44% en el período inicial hasta el 21% en la extensión abierta.

En los estudios de fase 3, se registraron un total de 57 acontecimientos adversos graves, 2 de los cuales se consideraron relacionados con migalastat (fatiga y parestesias en un paciente, y proteinuria moderada en el otro paciente). Hubo 2 muertes (una por cáncer de mama y otra por causa desconocida), ninguna de ellas relacionada con migalastat. Hubo pocas interrupciones debidas a Acontecimientos adversos, y la mayoría estaban relacionadas con la EF y comorbilidades.

No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio, exámenes físicos, signos vitales, o ECG. Un estudio para evaluar el efecto sobre el intervalo QT, controlado con placebo (AT1001-010), que incluyó a 52 sujetos sanos, mostró que migalastat a una dosis terapéutica (150 mg) o dosis supra-terapéutica (1250 mg) no tiene ningún efecto sobre el intervalo QTc.

En resumen, el perfil de eventos adversos de migalastat parece benigno, con eventos adversos leves o moderados que se resuelven habitualmente de manera espontánea. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, proteinuria, bronquitis, faringitis, náuseas, fatiga, fiebre, y parestesia. La reacción adversa más frecuente fue el dolor de cabeza, que fue experimentado por aproximadamente el 10% de los pacientes que recibieron migalastat. El limitado número de pacientes tratados, durante aproximadamente 18 meses, es suficiente para establecer la seguridad a corto-medio plazo, pero no permite extraer conclusiones sobre la seguridad a largo plazo, la cual se llevará a cabo en un registro post-autorización.

DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de migalastat se ha investigado en dos estudios principales con un total de 127 pacientes con EF. El primer estudio (FACETS), que comparó migalastat con un placebo en 67 pacientes, analizó la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento (definido como una reducción de al menos el 50% de

depósitos renales de GL-3). Esta variable no ha demostrado estar relacionada con la mejora de las manifestaciones clínicas ni la evolución de la enfermedad; por tanto, su valor en la medida de la eficacia es discutible. Llama la atención que hubo mejoría en la variable principal hasta en un 28% de los pacientes en el grupo placebo. Migalastat no fue superior a placebo en dicha variable. La razón por la que el análisis de la variable principal no alcanzó significación estadística puede explicarse, al menos en parte, por el hecho de que el test HEK para detectar mutaciones susceptibles fue validado con posterioridad al inicio del estudio, y algunos pacientes fueron posteriormente identificados como pacientes no susceptibles de tratamiento. Los análisis realizados con posterioridad excluyendo dichos pacientes mostraron una diferencia estadísticamente significativa con el placebo en la disminución de los cuerpos de inclusión GL-3. Otro análisis *post-hoc* de la eFTG y iMVI en el subgrupo de pacientes varones con EF clásica durante el período de seguimiento abierto parece indicar que la estabilización lograda con migalastat está en línea con la alcanzada con la TSE (basado en la comparación histórica con datos de agalsidasa alfa y beta) (9). No obstante, dicha comparación se debe interpretar con mucha cautela debido a que la población del estudio FACETS no estaba todavía en la fase de EF con deterioro de la función renal.

El segundo estudio (ATTRACT), en 60 pacientes, comparó migalastat con agalsidasa, siendo el criterio principal de eficacia el cambio en la función renal de los pacientes después de 18 meses de tratamiento. Aun siendo esta una variable subrogada, es la que mejor refleja la eficacia del tratamiento cuando la enfermedad está en la etapa de pérdida de función renal (11). En este estudio, migalastat fue tan eficaz como la TSE en estabilización de la función renal de los pacientes. También se observaron efectos beneficiosos sobre el iMVI.

Los dos estudios principales realizados con migalastat incluyeron una proporción muy alta de pacientes con afectación multiorgánica (90% con afectación de 2 o más órganos), asociado a elevación de la liso-Gb3 en plasma y niveles bajos de actividad α -Gal A en pacientes que no recibían TSE (11). En el estudio 011, más del 90% de los pacientes tenía niveles plasmáticos de liso-Gb3 (varones > 51 nM; mujeres > 1,19 nM) (12) compatibles con los de pacientes con fenotipo clásico. Asimismo, el 44% de los hombres presentaba una actividad de α -Gal A < 1% de lo normal, y el 87% < 3% de la actividad normal. La edad de los participantes fue de entre 40-45 años de el estudio FACETS y de entre 46 y 50 años en el estudio ATTRACT. Las características de afectación multiorgánica y de edad parecen similares a las de la población con EF que actualmente siguen tratamiento con TSE incluidos en el *Fabry Outcome Survey* con agalsidasa alfa (13) y el *Fabry Registry* con agalsidasa beta (14). No obstante, la menor representación de hombres en los estudios con migalastat (entre el 36% y el 45%, en comparación con predominancia de varones en los registros), así como la falta de datos sobre niveles de liso-Gb3, actividad enzimática y tipo de mutaciones en los registros, hace difícil establecer conclusiones sobre la similitud de las poblaciones.

Los análisis *post-hoc* mostraron que los resultados observados son independientes de la edad, el género y la carga de la enfermedad al inicio del estudio, a excepción de los valores iMVI, para los que la respuesta a migalastat depende de la masa cardíaca al inicio del estudio (valores más altos basales parecen traducirse en una respuesta más pronunciada, aunque hay cierta incertidumbre debido al escaso número de pacientes valorados).

En ambos estudios, la variabilidad en la respuesta fue alta, pero los datos, aunque limitados, parecen indicar que esta variabilidad podría disminuir con el tiempo después de 24-30 meses de tratamiento.

El perfil de acontecimientos adversos disponibles, evaluaciones de laboratorio, exámenes físicos, signos vitales y electrocardiogramas, demostró que migalastat, administrado por vía oral, es un tratamiento seguro y bien tolerado para la EF.

Los estudios principales con migalastat presentan las limitaciones habituales de los ensayos clínicos en enfermedades raras (escaso tamaño muestral y periodo de seguimiento). Asimismo, otra limitación importante de los estudios con migalastat es que se focalizaron en parámetros subrogados de eficacia (eTFG, iMVI, etc.) a un máximo de 3 años. No se pre-establecieron hipótesis formales de no-inferioridad. Asimismo, en el estudio FACETS, la eTFG no experimentó cambios significativos con placebo, indicando que los pacientes no estaban aún en la fase de deterioro de la función renal.

Los datos descriptivos en el estudio ATTRACT sugieren que no existen grandes diferencias frente a TSE en los parámetros subrogados estudiados. El grupo tratado con TSE incluyó un 62% de pacientes que recibieron agalsidasa alfa, a la dosis de 0,2 mg/kg cada 2 semanas. Si bien esta es la dosis autorizada (6), un estudio reciente sugiere que podrían ser necesarias dosis más altas para detener el deterioro de la eTFG en un número significativo de pacientes (13).

Por otra parte, solo hay datos comparativos exploratorios de morbi-mortalidad en 52 pacientes a un año, con escaso número de eventos que favorecen numéricamente a migalastat (estudio 012: ATTRACT), pero que no permiten extraer conclusiones firmes sobre la eficacia a largo plazo. Con la TSE existen datos procedentes de registros con aproximadamente 1700 pacientes tratados con agalsidasa alfa o beta durante más de 5 años, aunque estos registros no proporcionan datos controlados (14,15). La tasa anual de eventos severos (fallo renal, eventos cardíacos, ictus o muerte) en dichos registros oscila entre el 4%-11% con la TSE (14,15), en comparación con datos de la literatura anteriores a la introducción de la TSE, que indican una tasa anual de eventos severos sin tratamiento de aproximadamente el 22% (16). El tratamiento actual de la EF es la TSE (5). La esperanza de vida media actual en la EF es de aproximadamente 58 años en varones y de 75 años en mujeres (17). No obstante, los varones con fenotipo clásico tienen peor pronóstico. Existe el consenso de iniciar la TSE en hombres y mujeres con EF clásica y en hombres con EF no clásica tan pronto como existan signos iniciales de afectación renal, cardíaca o cerebral. La TSE puede considerarse en mujeres con EF no clásica que presentan signos incipientes de afectación orgánica siempre que se consideren debidos a la EF, y también en varones con EF clásica ≥ 16 años aun en ausencia de signos clínicos de afectación orgánica, aunque no existe consenso al respecto. Se puede valorar suspender la TSE en pacientes con EF terminal o con otras co-morbilidades con una esperanza de vida menor de 1 año, en pacientes no cumplidores, así como en pacientes con deterioro cognitivo o falta de respuesta durante 1 año cuando la única indicación de la TSE es el alivio del dolor neuropático (5). Todos los pacientes deben recibir la medicación de soporte recomendada para tratar la enfermedad renal crónica (en particular IECAs o ARA-II), enfermedad cardiovascular (ej.: antiagregantes plaquetarios, estatinas) y medicación para tratar el dolor neuropático (5).

La TSE presenta una modesta eficacia en el control de la enfermedad, y se ve limitada por requerir uso parenteral y por la formación de anticuerpos, así como por los efectos adversos frecuentes asociados a la perfusión intravenosa (6,7). Por lo tanto, en la EF, sigue existiendo una necesidad médica no satisfecha de terapias adicionales. El tratamiento con migalastat por vía oral podría representar una alternativa a TSE en pacientes con mutaciones susceptibles en los que se considere necesario el tratamiento farmacológico específico de la EF.

CONCLUSIÓN

Migalastat es un medicamento indicado para el tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de edad ≥ 16 años con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. No debe ser utilizado en pacientes con mutaciones no susceptibles. La lista de mutaciones analizadas se proporciona en la ficha técnica autorizada (8).

El tratamiento con migalastat 123 mg (1 cápsula en días alternos) por vía oral, aun con unos datos de eficacia clínica limitados, se presenta como una alternativa terapéutica a la TSE parenteral con agalsidasa alfa o beta en los pacientes con EF de edad ≥ 16 años con mutaciones susceptibles en los que se considere necesario el tratamiento farmacológico específico de la EF.

No se han mostrado diferencias significativas entre migalastat y TSE en parámetros subrogados de eficacia clínica. Respecto a la seguridad, el porcentaje de eventos adversos es similar comparado con la TSE con agalsidasa. Las reacciones adversas que produce son por lo general de poca gravedad, siendo las más frecuentes cefalea y nasofaringitis. No existen datos comparativos disponibles de morbi-mortalidad a largo plazo. Migalastat no está indicado en menores de 16 años ni para un uso concomitante con la TSE, y no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal severa.

Las decisiones sobre iniciar o no tratamiento farmacológico de la EF deben tener en cuenta las características individuales de los pacientes, siendo necesaria una monitorización renal, cardíaca y de marcadores bioquímicos cada 6 meses, junto con una reevaluación del tratamiento. El tratamiento con migalastat deberá realizarse en unidades/servicios hospitalarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de EF considerando las alternativas terapéuticas disponibles.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 338-46.
2. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30.
3. Barba Romero MÁ, Rivera Gallego A, Pintos Morell G; Grupo Español de Estudio del FOS. (Comparison of patients from a Spanish Registry of Fabry disease in two periods). *Med Clin (Barc).* 2012;139: 379-84.
4. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1663-71.
5. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 36.

6. Replagal (agalsidasa alfa). Ficha técnica autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf. (acceso 1 de julio de 2016).
7. Fabrazyme (agalsidasa beta). Ficha técnica autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf. (acceso 1 de julio de 2016)
8. Galafold (migalastat). Ficha Técnica autorizada. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf. (acceso 1 de julio de 2016).
9. EPAR Galafold (migalastat). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf. (Acceso 1 de julio de 2016).
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-12.
11. Abdelkader Martín L, Castillo Muñoz A. Herramientas para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla, 2010.
12. Hughes D, Michet DG, Germain DP, et al. Phenotype of Fabry disease in patients with mutations amenable to migalastat. *WORLDSSymposium 2016*, San Diego, California. Poster 137. Disponible en: http://ir.amicustherapeutics.com/common/download/download.cfm?companyid=AMTX&fileid=878430&filekey=F9CE5EE6-2F69-4F55-A225-5C02521103E1&filename=Phenotype_of_Fabry_Disease_in_Patients_with_Mutations_Amenable_to_Migalastat.pdf.
13. Schiffmann R, Swift C, Wang X, et al. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38: 1129-36.
14. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep.* 2015; 3: 21-7.
15. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016; 53: 495-502.
16. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al., Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2102-11.
17. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009; 11: 790-6.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Red de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III RETIC REDINREN, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación para la Información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.