



Nuevas terapias no enzimáticas en el tratamiento de la Enfermedad de Fabry.

Tomás Ripoll Vera
*Unidad de Cardiopatías Familiares
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Son Llàtzer
Palma de Mallorca
Marzo 2019*

Conflicto de intereses

Speaker: Shire, Amicus.

Advisory Board: Genzyme, Amicus.

RELATIVO A ESTA PRESENTACIÓN NO HE RECIBIDO HONORARIO
ALGUNO NI FINANCIACIÓN DIRECTA POR PARTE DE LABORATORIOS.

Migalastat (Galafold) es un producto todavía no comercializado en Colombia.

Enfermedad de DEPOSITO LISOSOMAL

Globotriaosilceramida (GB3)



α -galactosidasa A

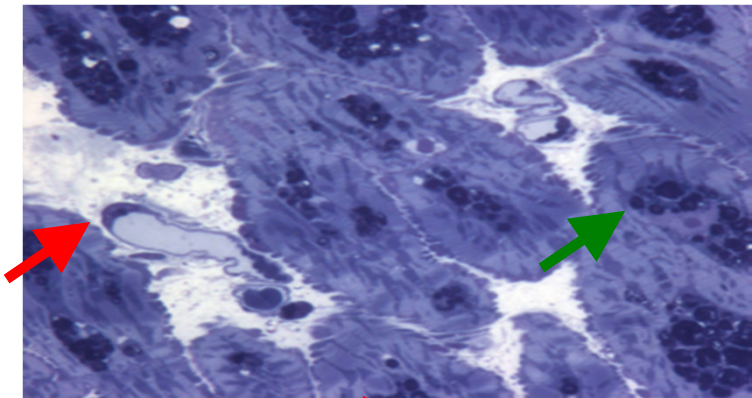
Galactosa



Lactosilceramida



Gb₃ se descompone a galactosa y lactosilceramida por la enzima α -galactosidasa A, que falta en la enfermedad de Fabry

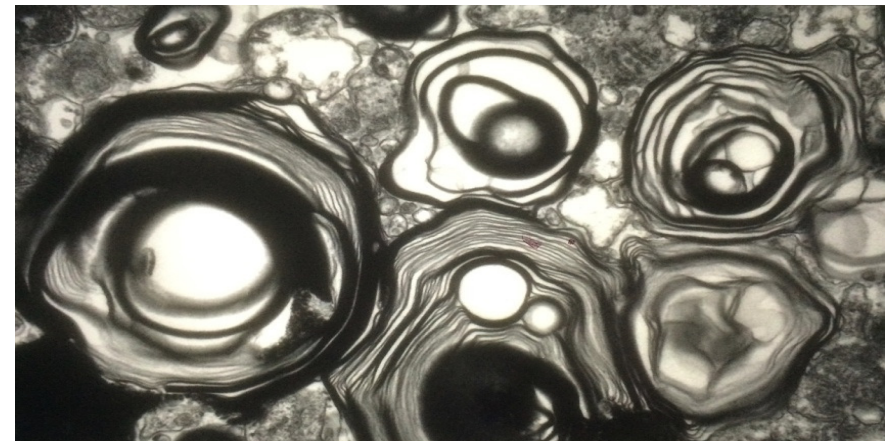


En el endotelio

En los cardiomiocitos

Acumulación de GB3 en:

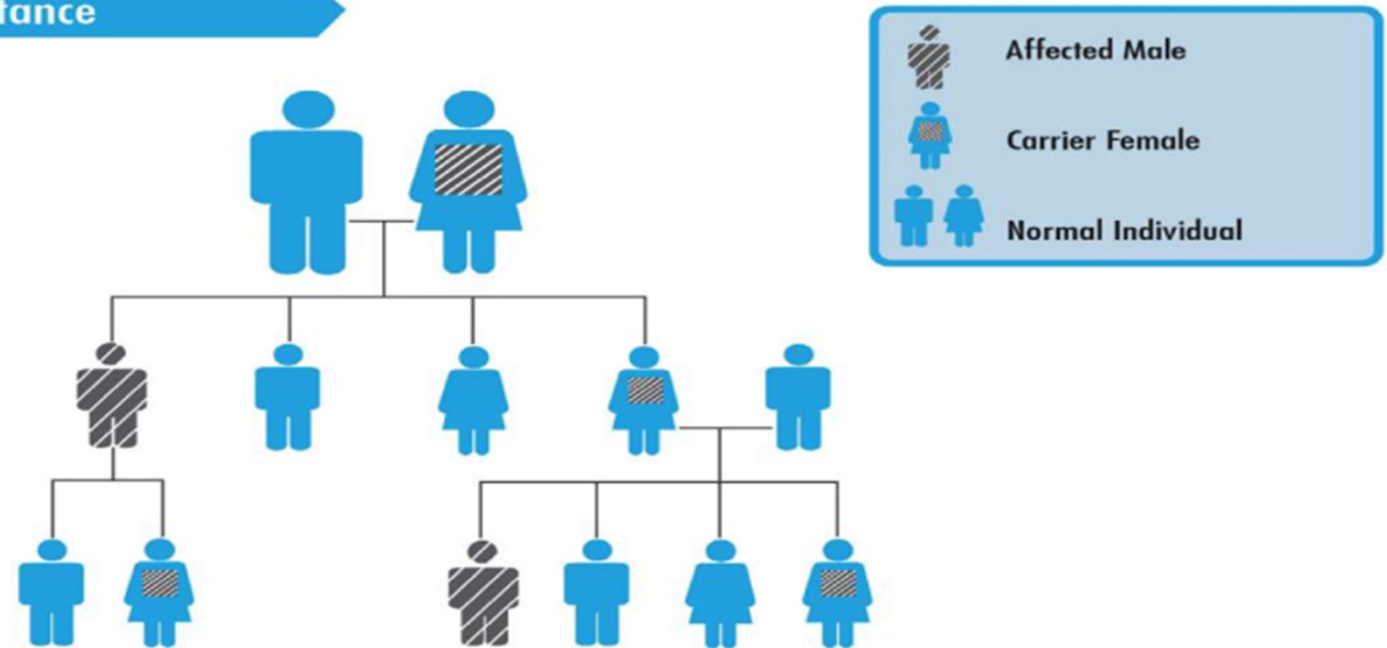
- ✓ Células renales, podocitos incluidos
- ✓ Células neuronales
- ✓ Piel y tejidos oculares
- ✓ Endotelio vascular
- ✓ TEJIDOS CARDIACOS: cardiomiocitos, células del sistema de conducción, válvulas y músculo liso.



Reproduced from Beck & Ries, *Fabry disease: clinical manifestations, diagnosis and therapy*. Oxford: OCC Europe Ltd; 2001 with permission

X-Linked

Inheritance



- Los hijos de padres afectados son no-portadores obligados.
- Las hijas de padres afectados son portadoras obligadas.
- Madres afectas : 50% transmisión a hijos varones y mujeres.

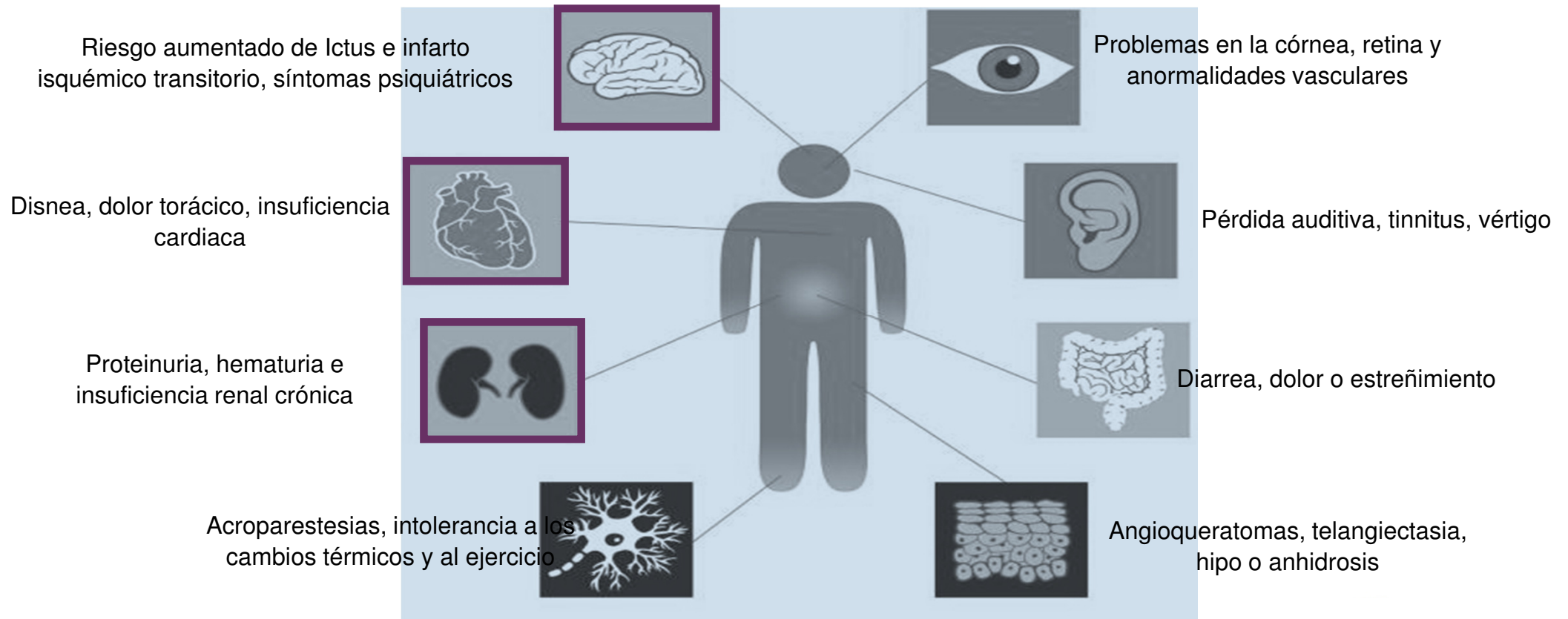
- Familia con padre e hijo varón afecto de MCH: descarta Fabry -

TABLE II. Penetrance and Severity Index in 32 X-Linked Diseases in Humans^a

Disease (<i>gene</i> or protein)	Male		Female	
	Penetrance	Severity index	Penetrance	Severity index
Adrenoleukodystrophy (<i>ABCD1</i>)	90	39	20	Low
Alpha-thalassemia/mental retardation (<i>XH2</i>)	100	100	Low	Low
Alport syndrome (<i>COL4A5</i>)	100	100	15	Low
Amelogenesis imperfecta (<i>AMELX</i>)	100	100	100	No data
Androgen insensitivity syndrome (<i>AR</i>)	100	70	10	Low
Chondrodysplasia punctata (<i>ARSE</i>)	100	100	Low	Low
Chondrodysplasia punctata (<i>CDPX2</i>)	100	100	93	29
Chronic granulomatous disease (<i>CYBB</i>)	High	94	10	Low
Duchenne and Becker muscular dystrophy (dystrophin)	96	65	22	Low
Emery-Dreifuss muscular dystrophy (Emerin)	100	58	Low ^b	Low
Fabry disease (alpha-galactosidase)	100	84	70	4
Fragile X syndrome (<i>FMR1</i>)	>95	87	53	47
Glycerol kinase deficiency	56	78	Low	Low
Hemolytic anemia (<i>G6PD</i>)	41	10	Low	Low
Hemophilia A (<i>F8</i>) or Hemophilia B (<i>F9</i>)	100	68	10	Low
Hunter syndrome (<i>IDS</i>)	100	81	Low	Low
Hydrocephalus with aqueductal stenosis, X-linked spastic paraplegia (<i>L1CAM</i>)	100	97	Low	Low
Ichthyosis, steroid sulfatase deficiency (<i>STS</i>)	100	90	24	Low
Kallmann syndrome (<i>KAL1</i>)	100	83	67	Low
Kennedy disease (<i>AR</i>)	100	10	58	Low
Lesch-Nyhan syndrome (<i>HPRT</i>)	100	76	Low	Low
Lissencephaly and subcortical band heterotopia (<i>DCX</i>)	100	66	>90%	<5
Lowe oculocerebrorenal syndrome (<i>OCRL1</i>)	100	75	95	Low
Myotubular myopathy (<i>MTM1</i>)	100	95	Low	Low
Norrie disease (<i>NDP</i>)	100	30	Low	Low
Ocular albinism, Nettleship-Falls (<i>OAI</i>)	100	96	85	Low
Ornithine transcarbamylase deficiency (<i>OTC</i>)	100	50	20	Low
Oro-facial-digital syndrome 1 (<i>OFD1</i>)	100	100	100	33
Periventricular nodular heterotopia (<i>FLN1</i>)	100	<100	95	29
Pyruvate dehydrogenase deficiency (<i>E1α</i>)	100	78	100	72
Vitamin D resistant rickets, hypophosphatemia (<i>PHEX</i>)	100	93	100	80
Xg blood group (<i>PBDX</i>)	100	35	100	100

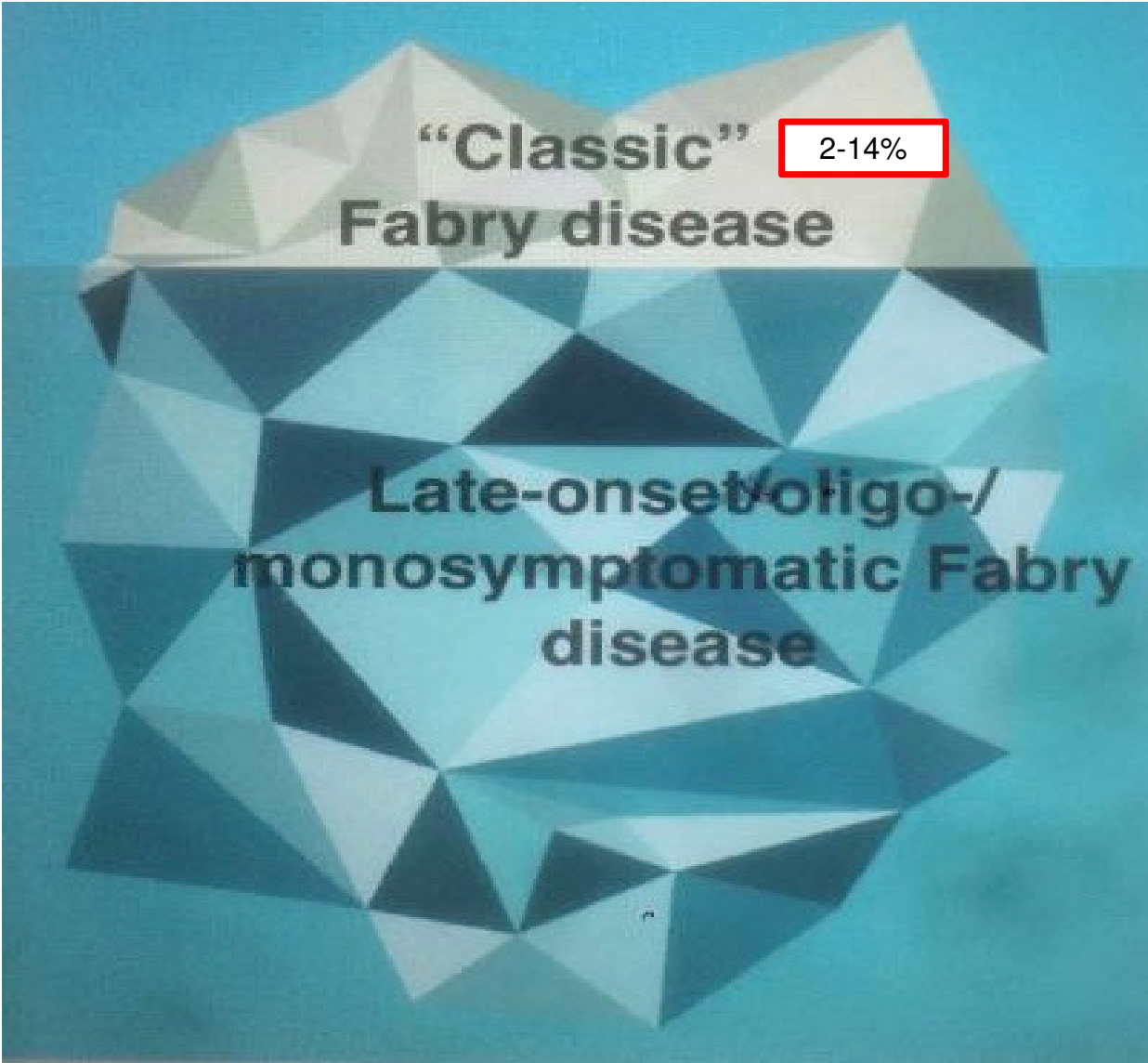
^aOnly symptomatic individuals considered affected (i.e., positive test results only were not sufficient).^bEighteen percent of female carriers had ECG abnormalities, but no symptoms.

Órganos afectados en la enfermedad de Fabry



FORMA CLÁSICA vs FORMA TARDÍA (CARDIO-RENAL)

INFANCIA	JUVENTUD	30-40 AÑOS
DOLOR	ANGIOQUERATOMAS	INSUFICIENCIA RENAL
ACROPARESTESIAS	PROTENIURIA LIPIDURIA HEMATURIA	ENFERMEDAD CARDÍACA
ANGIOQUERATOMAS	FIEBRE	ACV
ANOMALIAS OCULARES	DOLOR ABDOMINAL	Complicaciones potencialmente mortales
	HIPOHIDROSIS	

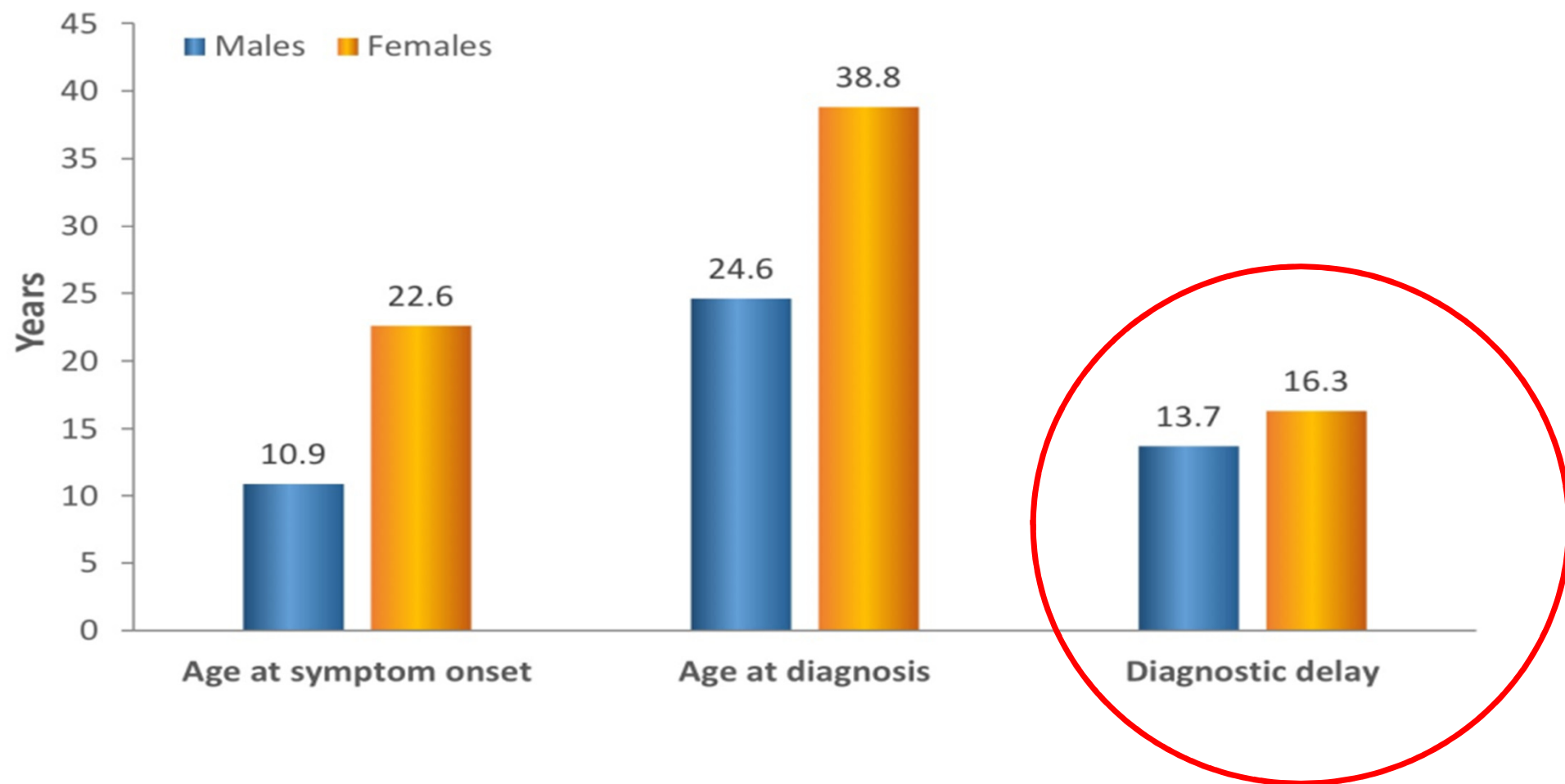


The image features a stylized iceberg floating in a blue sea. The iceberg is composed of many triangular facets in various shades of blue and grey. The top of the iceberg is above the water line, while the much larger base is submerged. Text is overlaid on the iceberg to represent the prevalence of different Fabry disease phenotypes.

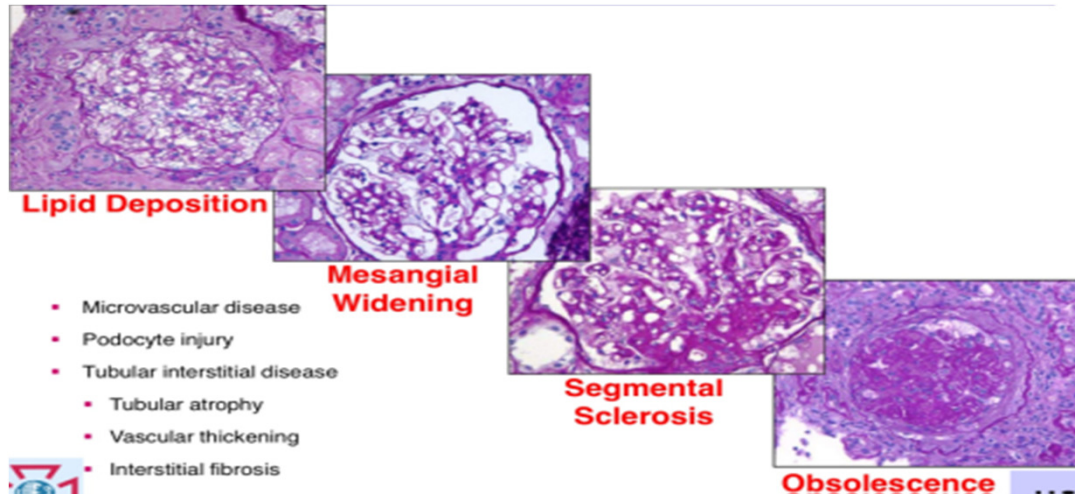
**“Classic”
Fabry disease**

2-14%

**Late-onset/oligo-/
monosymptomatic Fabry
disease**



Nefropatía



20 – 30 años → Hiperfiltración, microalbuminuria, Isostenuria

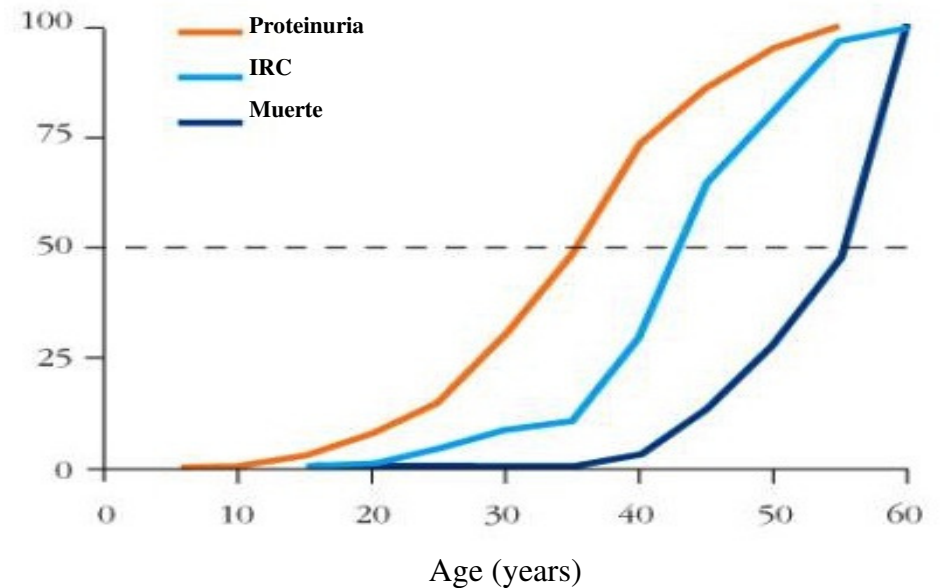
Cuando aparece el daño ya es irreversible

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA en la mayoría de hombres > 50 a
(menos frecuente en mujeres)

84%

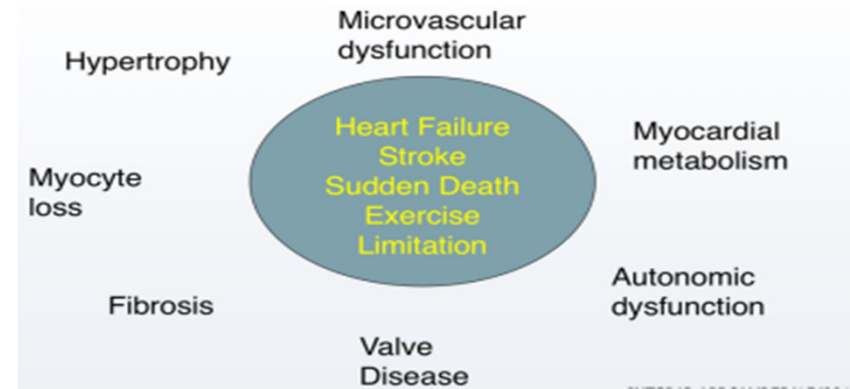
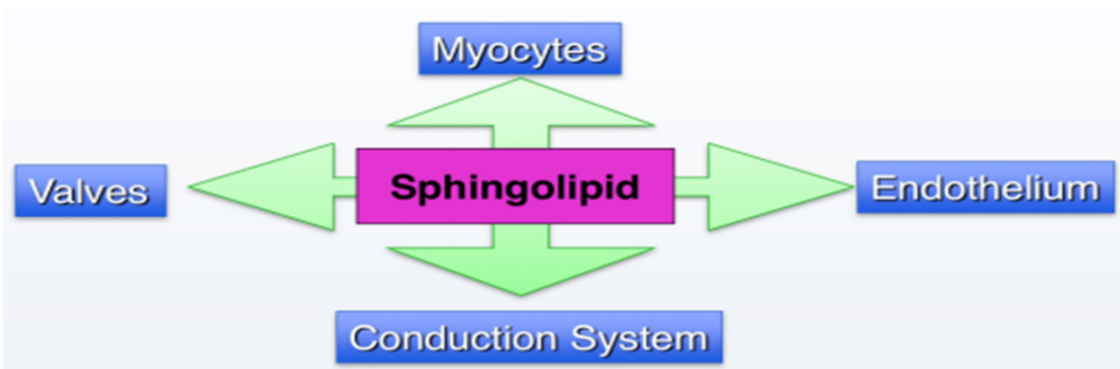
Acumúlo de Gb₃ en glomérulo y túbulos renales

Lesión glomerular conlleva la ampliación del mesangio y por último glomeruloesclerosis



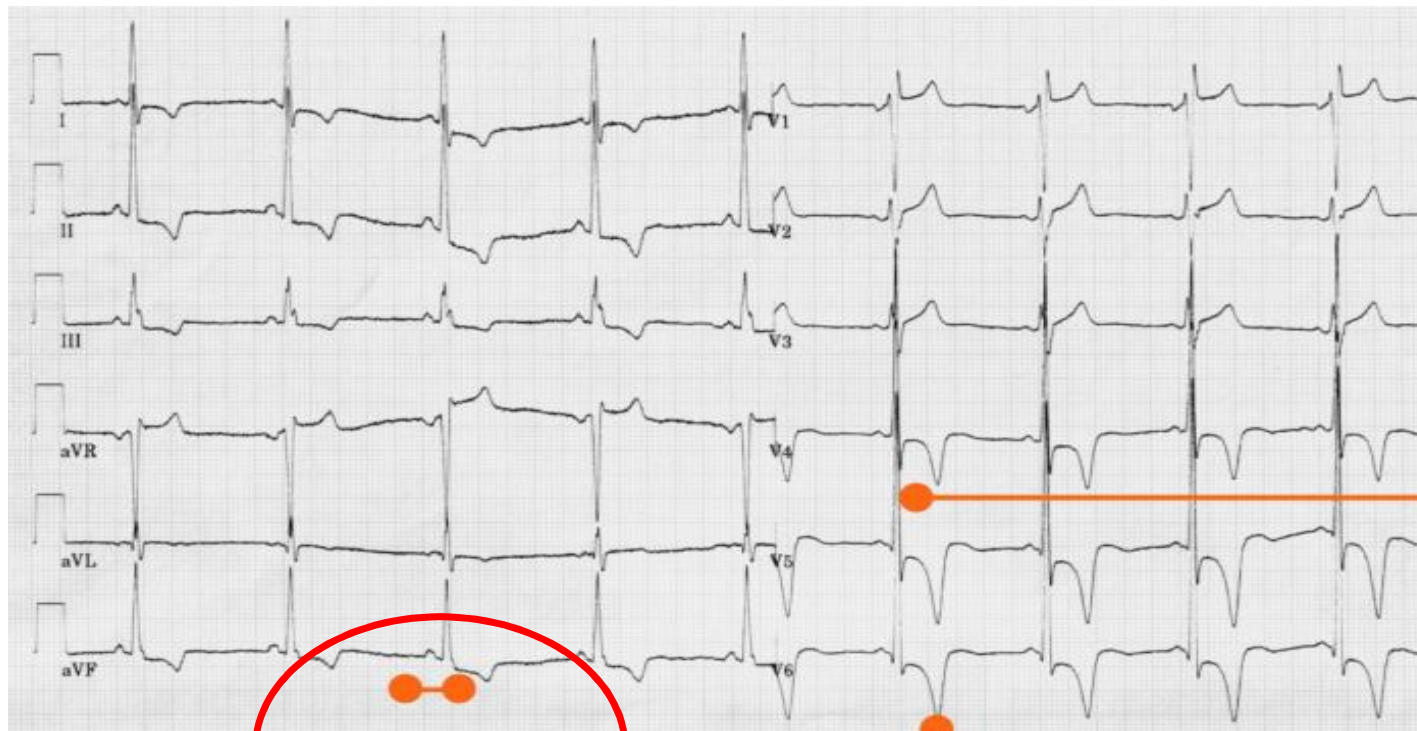
Cardiopatía

Myocardium	→	Hypertrophic cardiomyopathy
Endocardium	→	Valvular alteration Mitral + Aorta
Endothelium	→	Coronary syndrome
Conduction system	→	Complex arrhythmias
Autonomic regulation	→	Cardioneuropathy



Courtesy of Dr Elliott

ELECTROCARDIOGRAMA



**Short PR
interval**

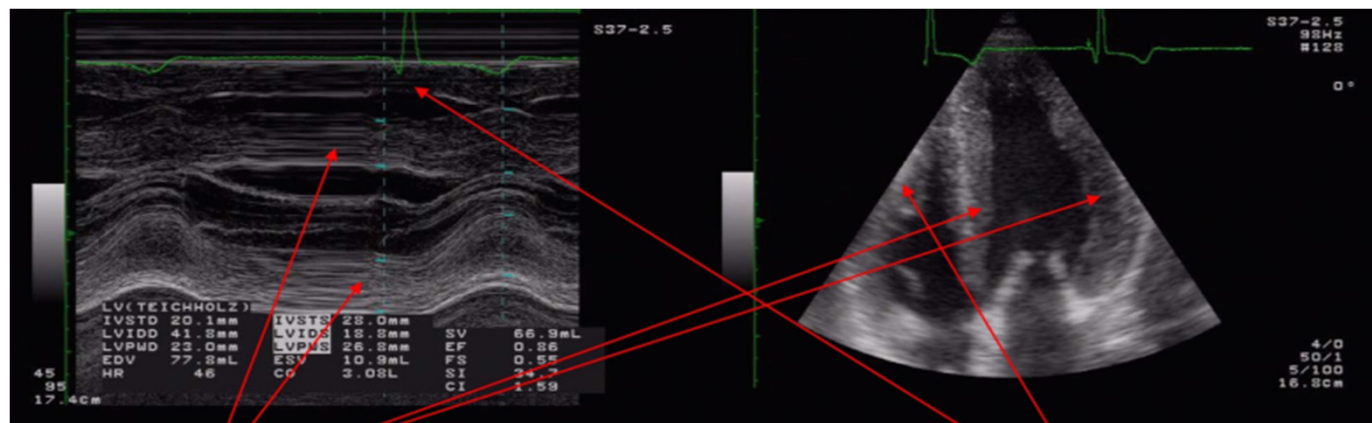
40%

**T-wave
inversion**

**Voltage criteria for
left ventricular
hypertrophy**

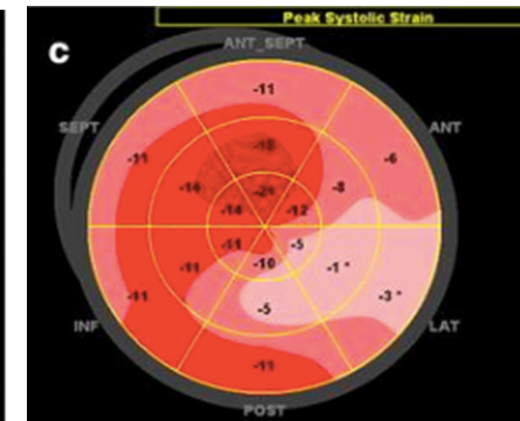
ECOCARDIOGRAMA:

- **HVI**
 - Concéntrica (septal asimétrica 5%)
 - Raramente obstructiva
- **HVD** (>30%)
- Disfunción diastólica (desde leve a restrictivo –más raro-)
- Puede progresar a disfunción sistólica.
- Strain sistólico longitudinal reducido en pared posterolateral VI.



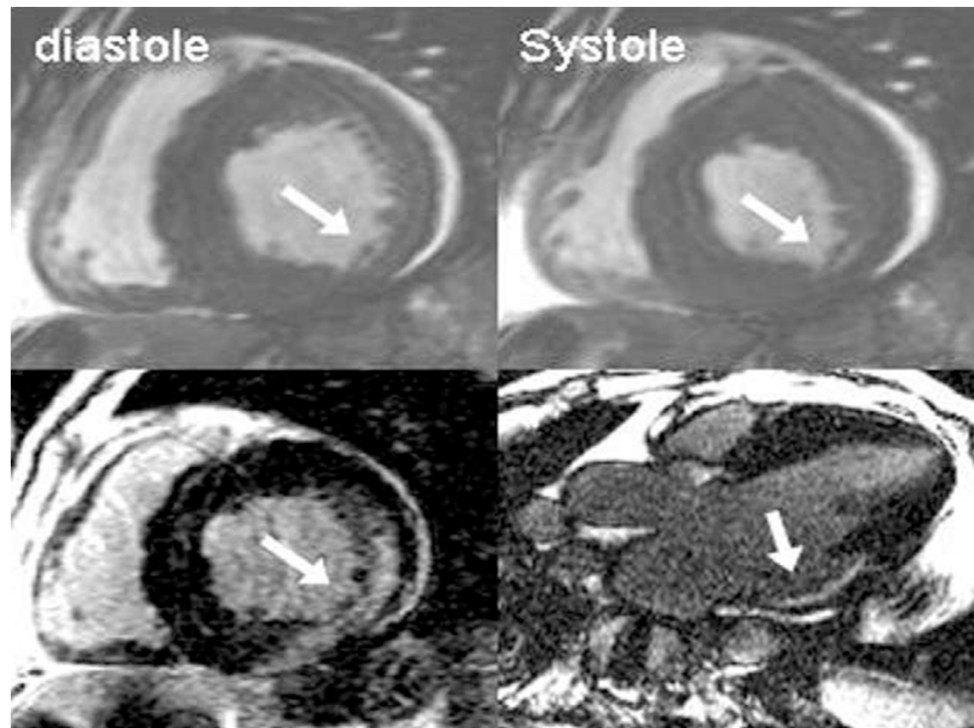
LVH

RVH



CardioRM

- HVI concéntrica
- HVD (>30%)
- **Realce tardío tras gadolinio: Posterobasal VI (50%)**
- **Adelgazamiento de la pared posterior**

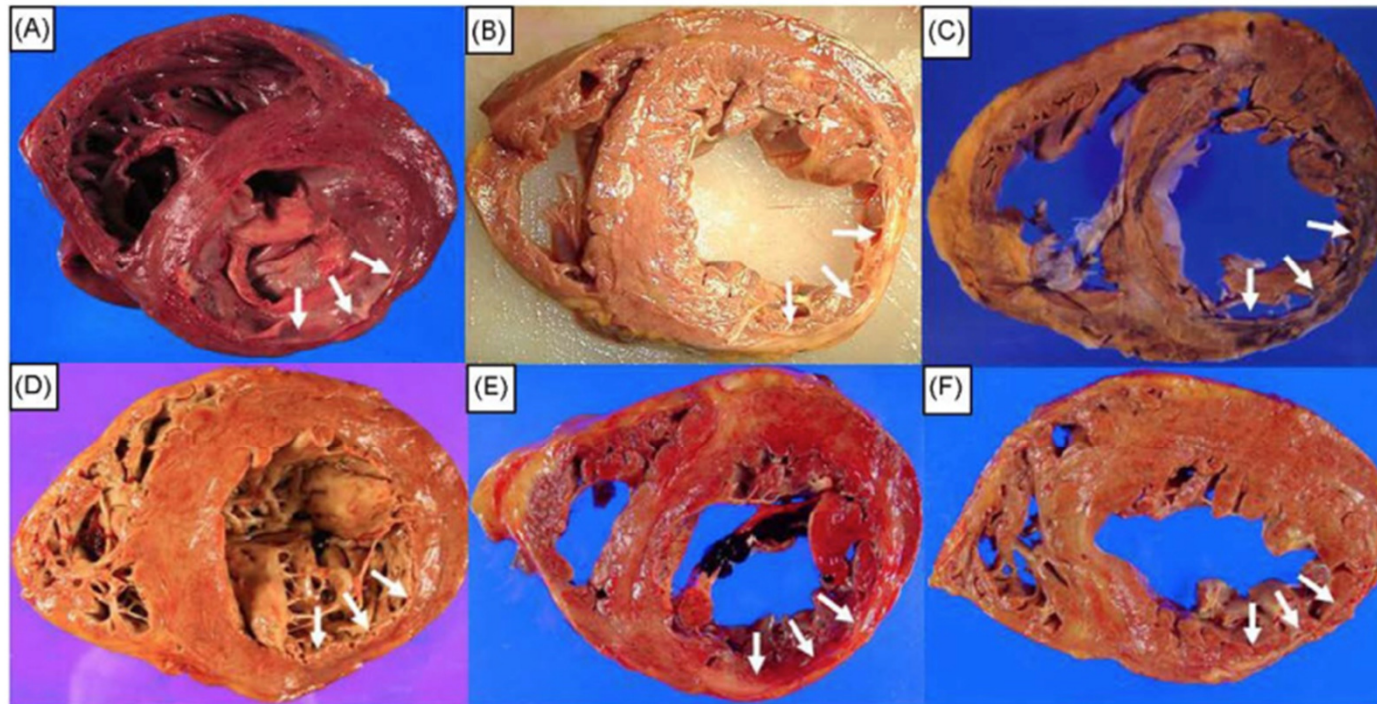


Enf Fabry en fase avanzada: MCH grave y fibrosis.



Image courtesy of C Kampmann

Enf Fabry en fase avanzada: MCH grave y fibrosis.



Macroscopic findings of the hearts from Patients 1 (A), 2 (B), 3 (C), 4 (D), 5 (E) and 6 (F). Hypertrophy of both ventricles, with particularly marked left ventricular hypertrophy, is present. These six patients who died of heart failure had localized thinning at the base of the left ventricular posterior wall (indicated by arrows).

CM, cardiomyopathy; FD, Fabry disease
Takenaka T, *et al. J Cardiol.* 2008;51:50-9

Figures adapted from Takenaka et al.

INTSP/C-APROM/REP/15/001E
Date of prep: May 2015

Mortalidad en Fabry



Edad media de la muerte (registro FOS)¹

44,9 años

57,8 años

Reducción en la esperanza de vida²

20 años

15 años

1. Beck 2006
2. Mehta 2004

Diagnóstico

Panel 2: Gold-standard methods to diagnose Fabry's disease

Men

- α -galactosidase A activity in peripheral leucocytes or plasma if leucocyte analysis is unavailable
- α -galactosidase A gene sequencing and identification of disease-causing mutation or testing for all known familial mutations

Women

- α -galactosidase A gene sequencing and identification of disease-causing mutation or testing for a known familial mutation (α -galactosidase A activity in peripheral leucocytes is not preferred and plasma levels are unreliable)

Prenatal diagnosis

- α -galactosidase A gene sequencing assessing for a known familial mutation

Tests diagnósticos

Actividad de la enzima α - Galactosidasa A

- **En leucocitos periféricos o en plasma** (plasma puede ser menos sensible)
 - **<20%** del valor normal debe ser considerado diagnóstico
 - <35% debe hacer sospechar Fabry.
- **“Gota seca”**
 - Recogida en papel de filtro
 - Puede ser enviada por correo a Tª ambiente varias semanas después de recogida
 - Para “screening” poblacionales

Tests diagnósticos

"Test genético"

- Imprescindible en mujeres!!
- El gen GLA es el "único gen actualmente relacionado con la EF"
- **Secuenciación del gen GLA**
 - **Detección de mutaciones**
- **Estudio familiar**
 - Identificación de portadores

Tratamiento sintomático

- Los tratamientos de soporte pueden ayudar a tratar las complicaciones de la enfermedad de Fabry¹
 - Dolor (p. ej., analgésicos, AINES, gabapentina, opiáceos, anticonvulsivos...)
 - Hipertensión (p. ej. IECA)
 - Nefropatía (p. ej., IECA, diálisis, trasplante)
 - Cardiopatía (p. ej., antiarrítmicos, diuréticos, marcapasos/DAI)

1. Hughes *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease; Department of Health, 2005. www.dh.gov.uk;

TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMATICO (TRE)

Agalsidasa alfa y beta

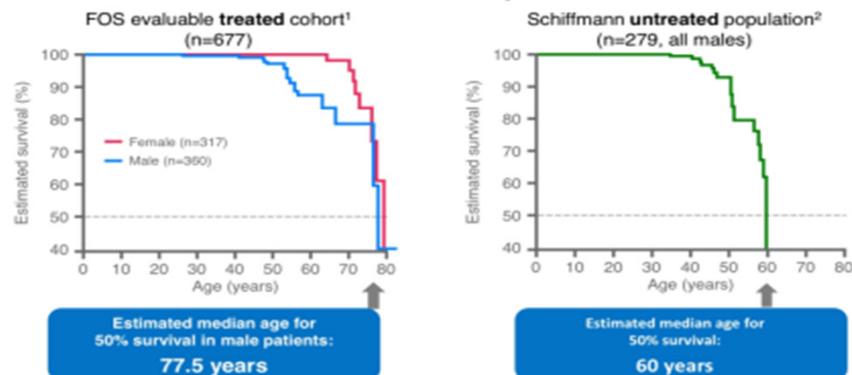
Proteínas producidas en una línea celular humana y de ovario hamsters mediante tecnología de ingeniería genética.

Se administra a semanas alternas mediante perfusión ev.



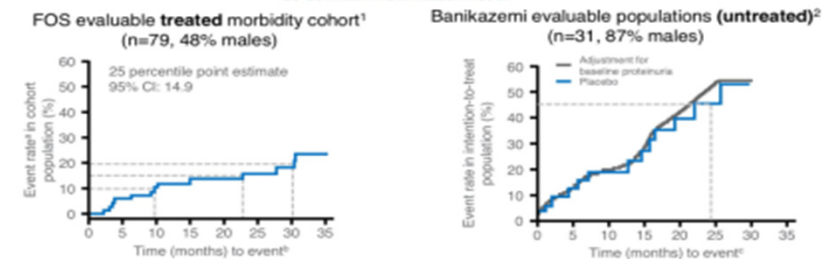
- Enlentece la progresión de la nefropatía
- Enlentece o estabiliza la HVI
- Reduce el dolor neuropático
- Mejoría calidad de vida
- Retrasa o reduce la morbi-mortalidad.

Male patients treated with agalsidase alfa had an estimated median survival age of 77.5 years; estimated median survival age was 60 years for untreated males in the published data^{1,2}



Treatment with agalsidase alfa reduced the risk of cardiac, cerebrovascular or renal events

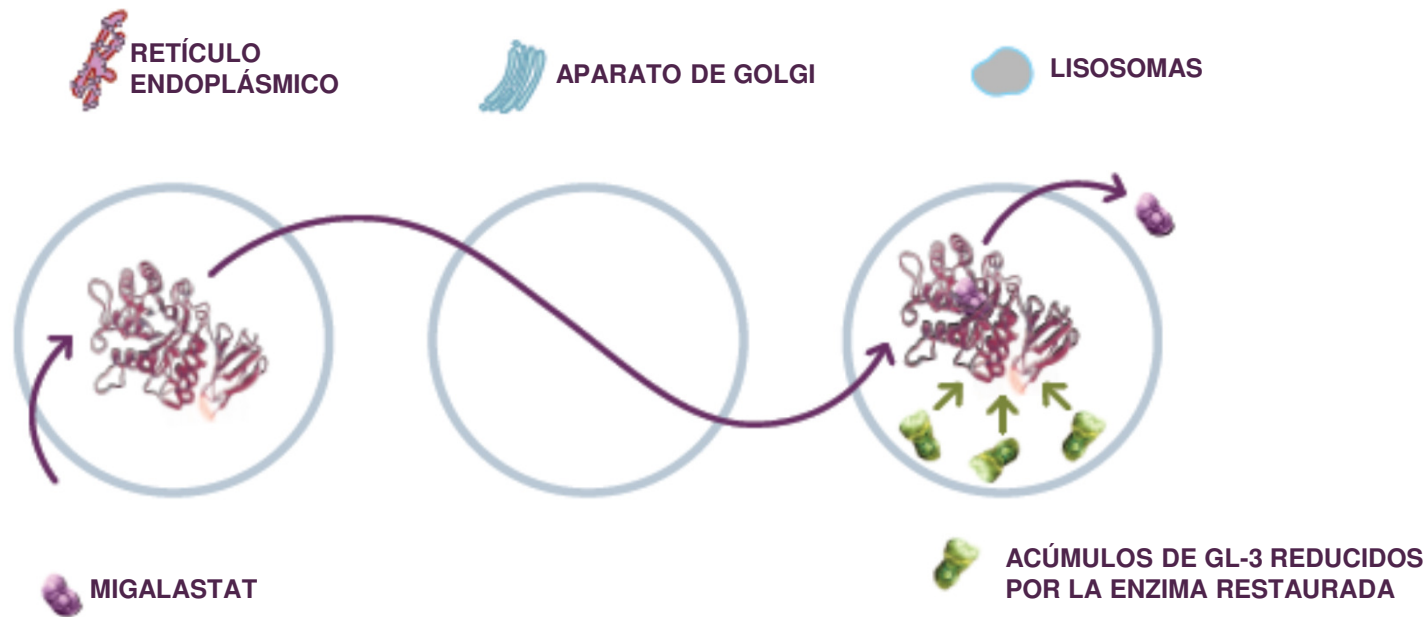
Time to first composite event (cardiac, renal, cerebrovascular event or death) as defined in Banikazemi et al²



After 24 months, the probability of a composite morbidity event was approximately 16% in the FOS ERT cohort overall and approximately 26% for males only, compared with approximately 45% overall for the Banikazemi et al. placebo group, which comprised 87% male patients

Migalastat: Mecanismo de acción propuesto

- Migalastat es una chaperona farmacológica que se une selectivamente a formas mutantes de α -GAL A susceptibles¹

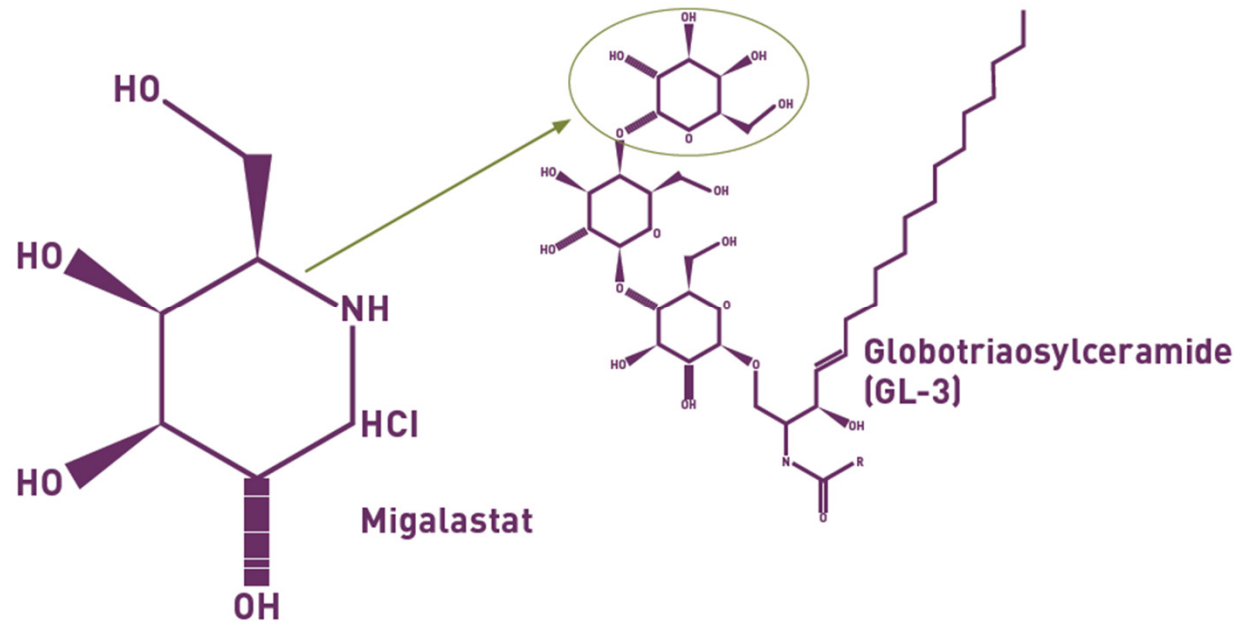


Migalastat restaura la actividad enzimática natural^{2,3}

α -GAL A, α -galactosidasa A; GL-3, globotriaosilceramida
1. Ficha Técnica Galafold, octubre 2018; 2. Guce AI, et al. Chem Biol. 2011;18(12):1521-1526; 3. Hughes DA, et al. J Med Genet. 2017 Apr;54(4):288-296

¿Por qué se une Migalastat a la enzima?

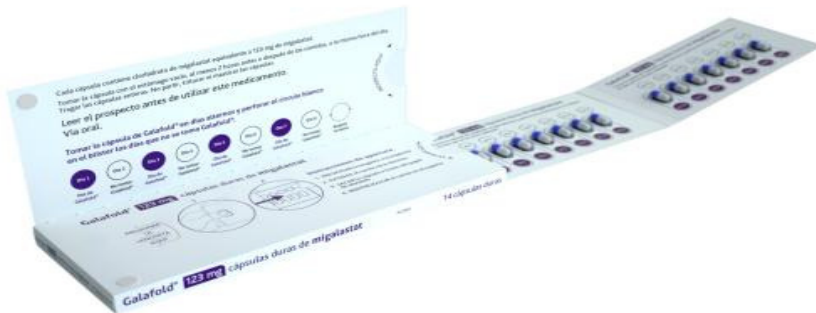
Es un análogo del sustrato natural¹



Masa molecular²: 199,63 g/mol

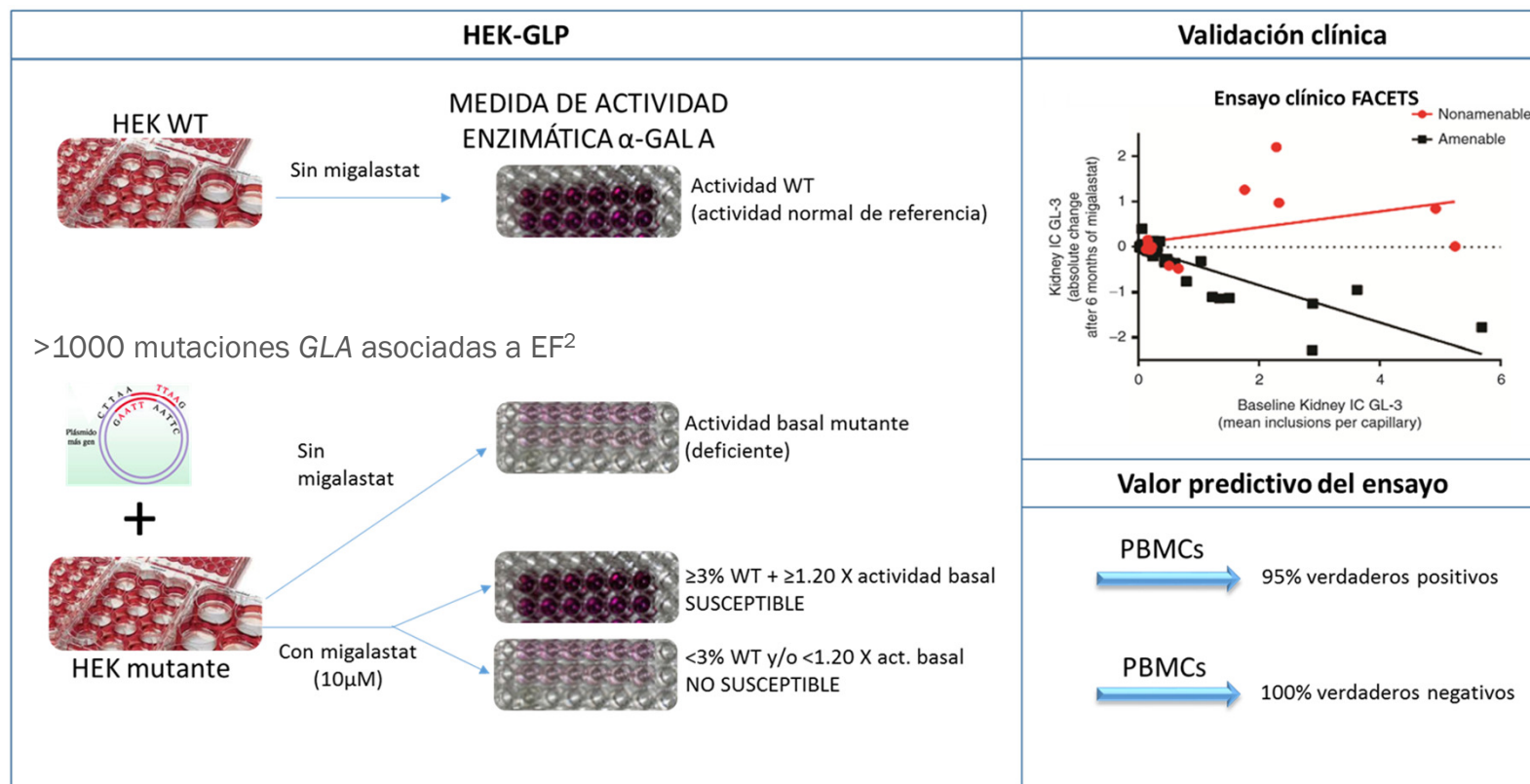
Indicaciones, dosis y administración:

- Cápsulas de 150 mg migalastat HCl.
- 1 cápsula v.o. cada 48 horas, 2 horas alejado de las comidas.
- No asociado a TRE.
- Indicación en ≥ 16 años y solo aquellos con mutación susceptible (missense, 35-50%).
- No es inmunogénica, a diferencia de la TRE.



GALAFOLD [Summary of product characteristics]. 2016;
Johnson FK et al. *Clin Pharmacol Drug Devel* 2013;2:120–132;
Najafian B et al. *Mol Genet Metab* 2016;117:S85

Test de susceptibilidad a Migalastat¹



WT: wild type; α-GAL A: alfa-galactosidasa A; HEK: human embryonic kidney; GLP: good laboratory practices; PBMCS: Peripheral Blood Mononuclear Cells; EF: enfermedad de Fabry

1. Benjamin ER, et al. Genet Med. 2017 Apr;19(4):430-438; 2. Ficha Técnica Galafold, octubre 2018

¿Cómo conocer las mutaciones *GLA* susceptibles a Migalastat?

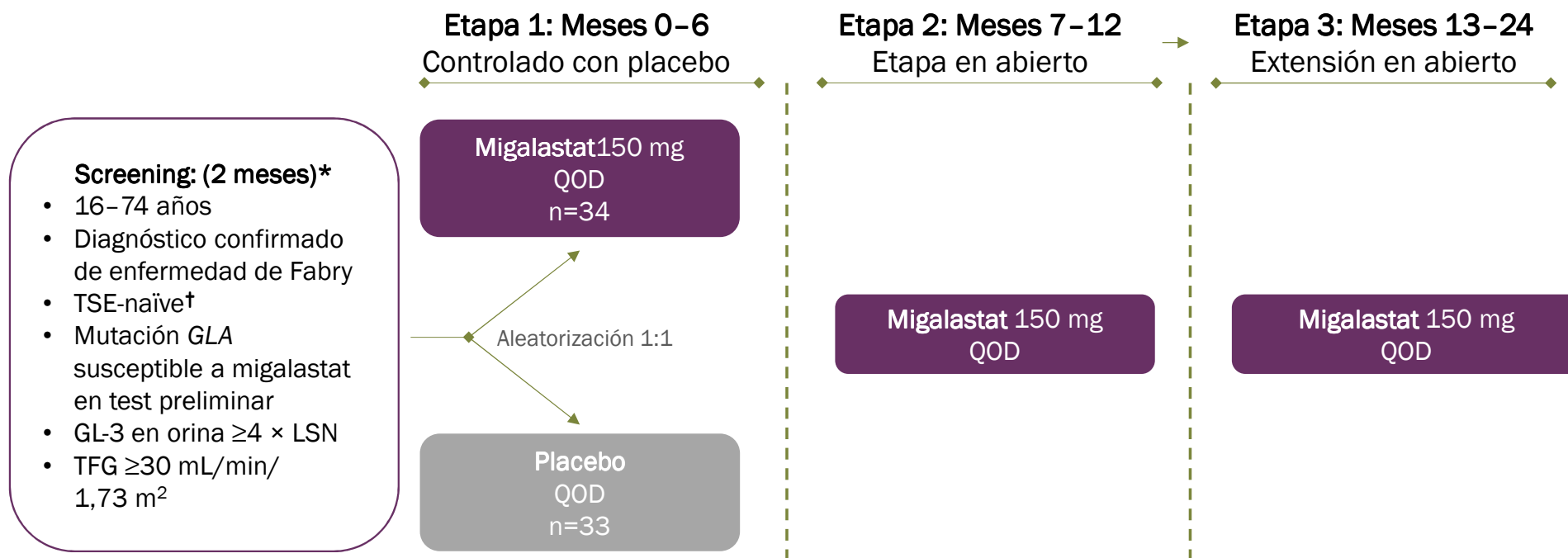
- Se estima que aproximadamente un 35–50% de pacientes con enfermedad de Fabry tienen mutaciones susceptibles a Migalastat¹
- La susceptibilidad de las mutaciones detectadas puede consultarse en la **Ficha Técnica** aprobada por la EMA y en la **tabla de susceptibilidad a Migalastat** que es pública y se actualiza periódicamente por Amicus Therapeutics²

- Ficha técnica
- www.galafoldamenabilitytable.com

El test de susceptibilidad a Migalastat no debe utilizarse para diagnosticar la enfermedad de Fabry

FACETS: MIGALASTAT vs PLACEBO

- en pacientes con **mutaciones susceptibles**



Objetivo principal:

Comparar el efecto de Migalastat frente a placebo en el **nº de inclusiones GL-3** en capilares intersticiales renales

*Pacientes sin tratamiento al menos en los 6 meses previos al screening; †Naïve a TSE o dispuestos a discontinuar la TSE durante el periodo de estudio (6 meses previos a la inclusión)

TSE, terapia de sustitución enzimática; α -GAL A, α -galactosidasa A; TFG, tasa de filtración glomerular; GL-3, globotriaosilceramida; QOD, días alternos; LSN, límite superior de normalidad

Bichet D et al. Presented at: 12th Annual WORLDSymposium™ 2016; February 29-March 4, 2016; San Diego, CA; Germain DP et al. N Engl J Med 2016;375:545-55; Ficha Técnica Galafold Abril 2018

FACETS: MIGALASTAT vs PLACEBO

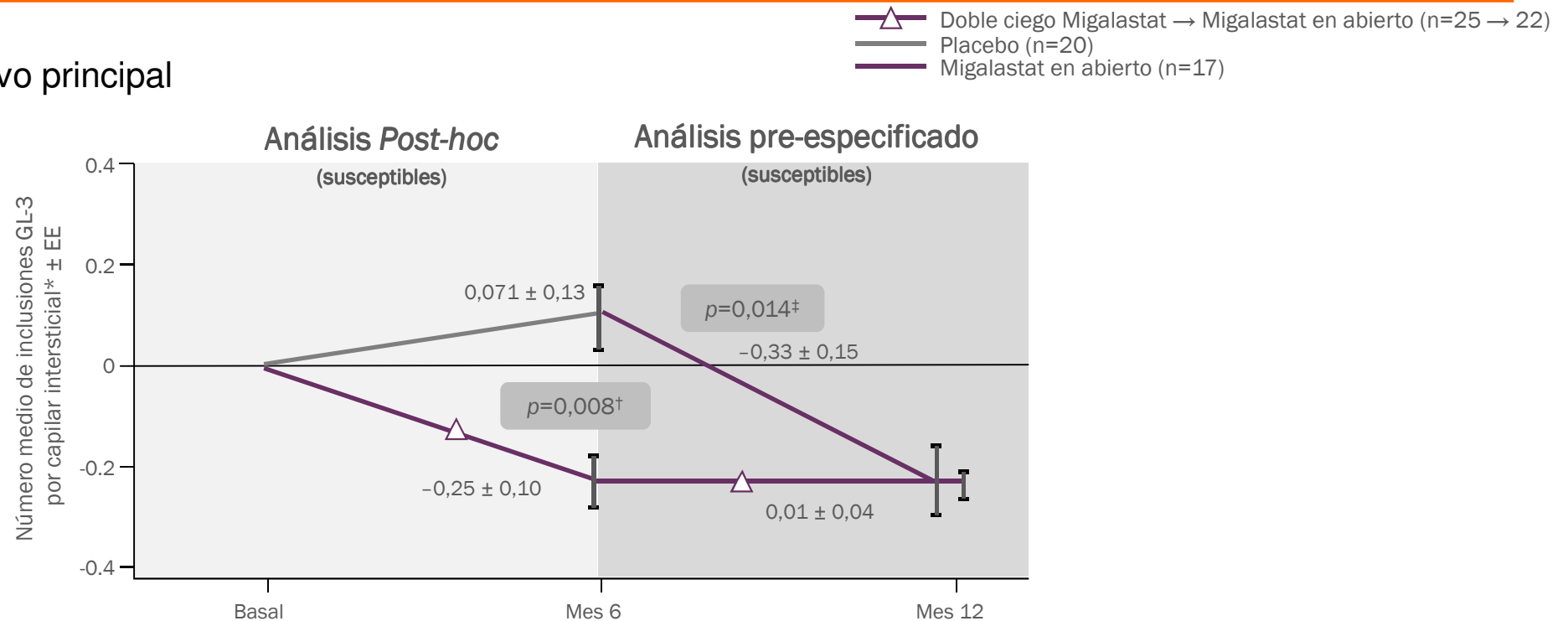
Característica	Migalastat-Migalastat (n=28)	Placebo-Migalastat (n=22)	Total (N=50)
Edad (Media±DE, años)	41,5±13,0	45,1±8,0	43,1±11,0
Peso (Media±DE, Kg)	72,6±15,4	76,1±16,5	74,1±15,8
Tiempo desde diagnóstico (Media±DE; años)	5,6±6,9	7,3±8,8	6,3±7,7
Uso previo de terapia de remplazo enzimático-N° (%)	4 (14)	7 (32)	11 (22)
Proteinuria-N° (%)			
>150 mg/24 h.	17 (61)	18 (82)	35 (70)
>300 mg/24 h.	8 (29)	11 (50)	19 (38)
>1000 mg/24 h.	3 (11)	3 (14)	6 (12)
TFG estimada (Media±DE; ml/min/1,73m ²)	94,4±27,0	90,6±17,1	92,7±23,0
Liso-Gb 3 (Media±DE; nmol/litro)	47,3±62,0	41,9±39,0	45,0±53,0

87% de varones (14/16) tenían una actividad α-GAL A menor al 3% en PBMCs

FACETS: MIGALASTAT vs PLACEBO

Migalastat redujo significativamente los niveles de GL-3 en CI renales de pacientes susceptibles

Objetivo principal



*Datos basales normalizados a 0; †Modelo ANCOVA con ajuste de covariables según valor basal y factores por grupo de tratamiento y tratamiento por interacción basal; el valor de p corresponde a la diferencia media de mínimos cuadrados entre Migalastat y placebo;

‡Se utilizó un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas en el cambio del mes 6 al mes 12 (placebo a Migalastat). El modelo utilizó efectos fijos para grupo de tratamiento y tiempo, tiempo por interacción de tratamiento, e inclusiones GL-3 basales.

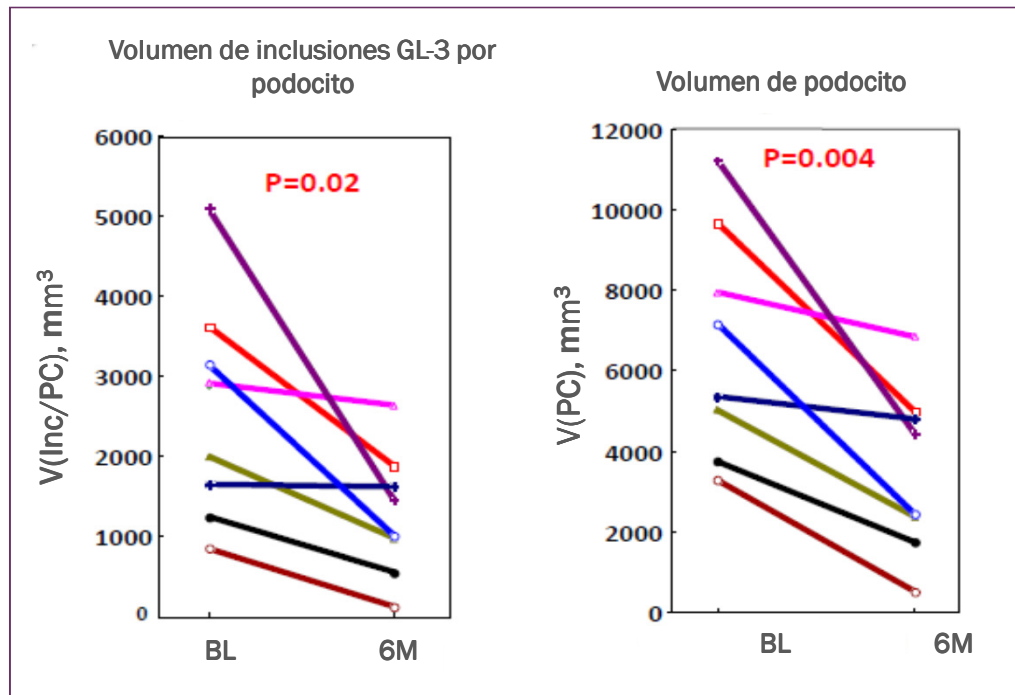
ANCOVA, análisis de covarianza; GL-3, globotriaosilceramida; CI, capilar intersticial; EE, error estándar.

Germain DP et al. N Engl J Med 2016;375:545-55.

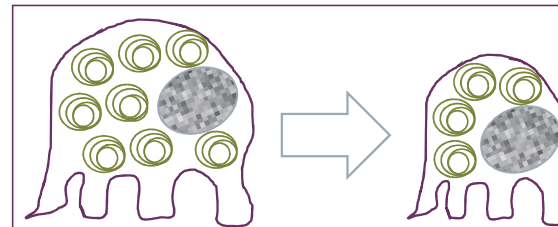
FACETS: análisis post-hoc en podocitos

Migalastat redujo el contenido de GL-3 en podocitos en 6 meses de tratamiento

8 biopsias pareadas (basal y 6 meses post-Migalastat) de pacientes varones con mutaciones *GLA* susceptibles



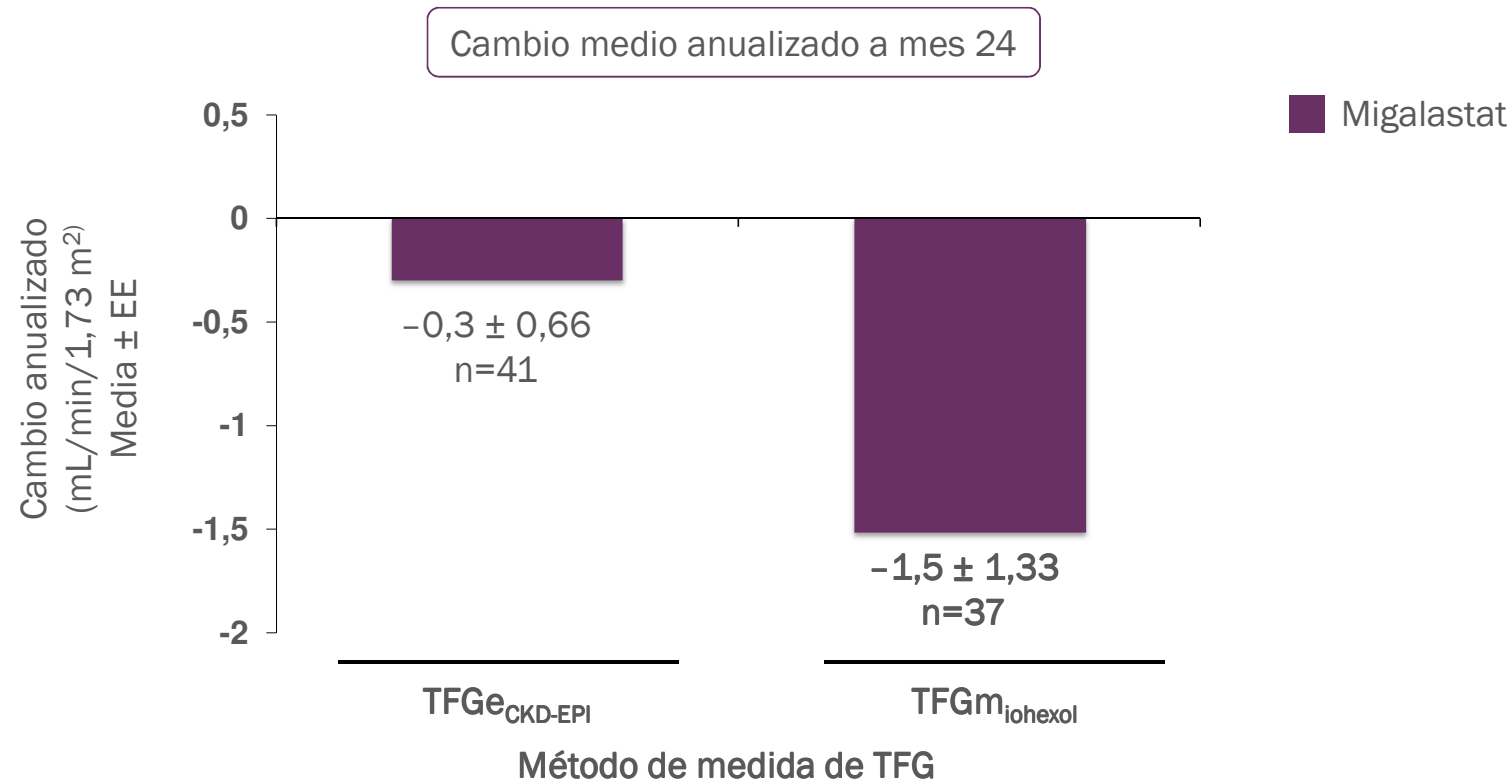
- El ensanchamiento de los pedicelos es un indicador de daño en podocitos:
 - El ensanchamiento se redujo en 5/7 pacientes después de 6 meses de Migalastat (NS)
 - El cambio en los pedicelos se correlacionó con la reducción de la carga de GL-3 en podocitos ($p=0,02$) y del volumen del podocito ($p=0,007$).
- La reducción de las inclusiones GL-3 se correlacionó con el descenso de liso-Gb3 en plasma ($p=0,02$).
- La reducción de las inclusiones GL-3 tendió a correlacionarse con cambios en la proteinuria ($p=0,06$).



La reducción de GL-3 en podocitos se correlacionó significativamente ($p=0,00003$) con la reducción del volumen del podocito.

FACETS 24 MESES

Migalastat estabilizó la función renal en pacientes susceptibles a los 24 meses, según ambas medidas de TFG

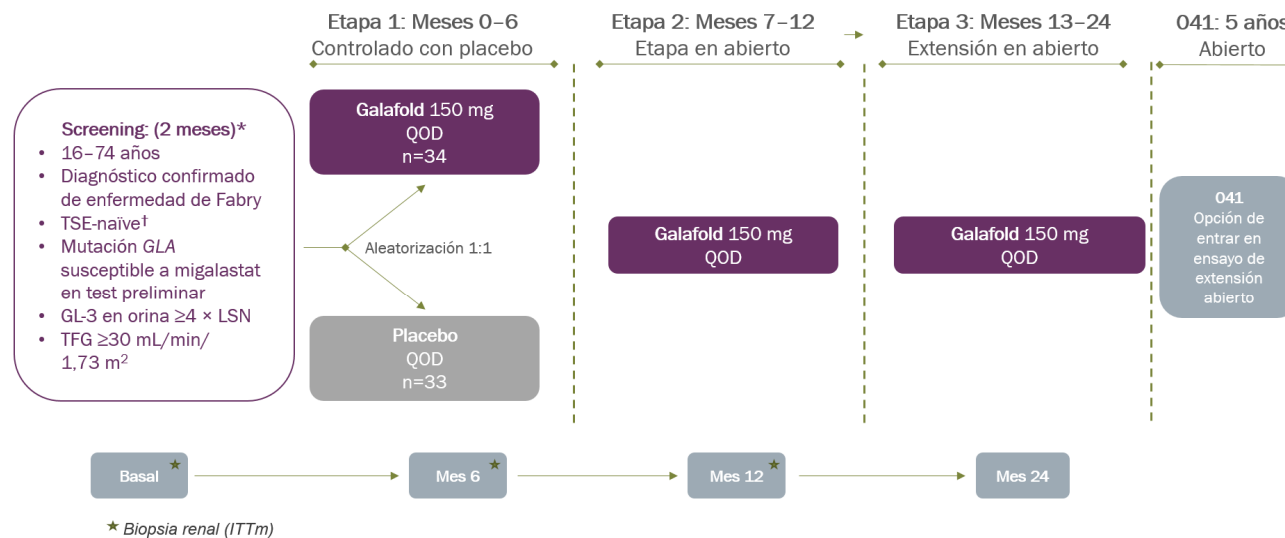


TFG, tasa de filtración glomerular; TFGe_{CKD-EPI}, TFG estimada mediante el método de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*; TFGm_{iohexol}, TFG medida mediante el método de aclaramiento de iothexol; EE, error estándar.

Jovanovic A, et al. Presentado em Congreso ICIEM 2017, Rio de Janeiro. P636; Germain DP et al. N Engl J Med 2016;375:545-55.

La función renal permaneció estable a los 24 meses, y hasta 5 años!

FACETS + 041



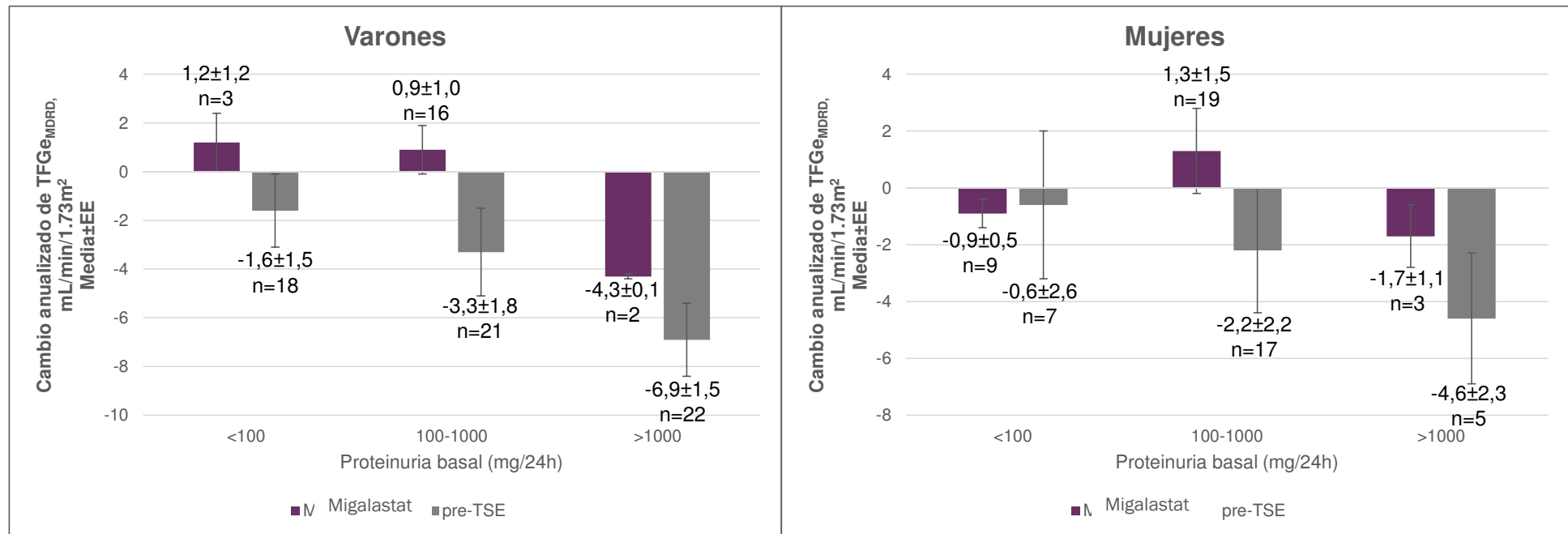
ITTm, población por intención de tratar modificada (con biopsia basal y a los 6 meses)
Feldt-Rasmussen U. WORLD. 2017

En pacientes no expuestos previamente a TSE, la función renal permaneció estable hasta 5 años en tto con Migalastat.

Tras una media de 3,4 años de tto, la tasa de cambio medio anualizada de la **TFGe_{CKD-EPI}** fue de **-0,74** mL/min/1,73 m² (IC del 95 %: -1,89, 0,40; n=41).

Función renal por proteinuria basal

Fase II+041 y FACETS+041 (N=52)



Tiempo de tratamiento con Migalastat de 3,5 a 4,8 años (mediana), en función del subgrupo

Migalastat se asoció a estabilidad de la función renal en el largo plazo, independientemente de la proteinuria basal, en pacientes susceptibles*
En pacientes sin tratamiento se observan descensos de la TFG en todos los subgrupos&

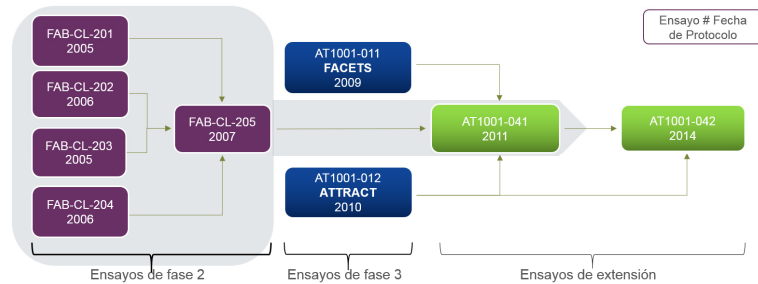
*El total de los pacientes tratados con Galafold presentaban basalmente una $TFGe_{MDRD}$ media (EE) de 85,6 (2,9) mL/min/1,73 m² (min, max: 40,0, 128,4 mL/min/1,73 m²)

&Cohorte Fabry pre-TSE descrita en Schiffmann R et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2102-2111. Los valores basales de $TFGe_{MDRD}$ media (EE) en esta cohorte estaban en un rango de 58,5 (5,5) a 138 (13,3) mL/min/1,73 m². TFG, tasa de filtración glomerular; $TFGe_{MDRD}$, TFG estimada mediante la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease*; EE, error estándar.

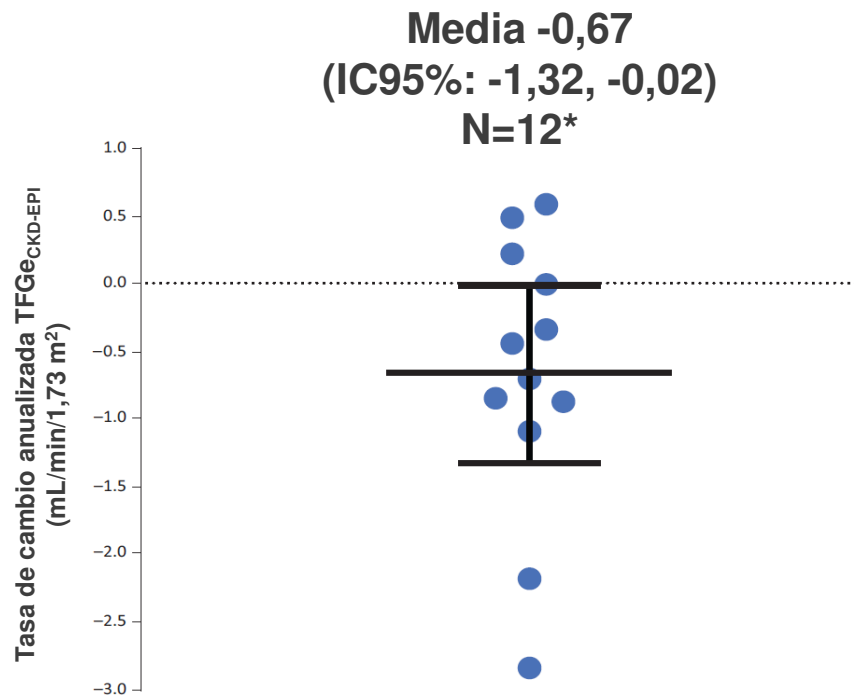
Schiffmann R et al., ERA-EDTA 2018, Copenhagen May 24-27. SP004

Máximo seguimiento de la función renal con Migalastat, hasta 9 años

FASE II + 041



Paciente	Edad (años)	Sexo	TFG (mL/min/1,73m ²)
1	37	V	100,9
2	39	V	114,4
3	42	V	87,1
4	49	V	84,4
5	24	V	126,2
6	39	V	121,7
7	55	V	92,0
8	47	V	135,7
9	62	M	90,1
10	59	M	76,4
11	36	M	100,6
12	43	M	116,0
Media (DE)	44,3 (10,7)	-	103,8 (18,7)
Mediana (min, max)	42,5 (24, 62)	-	100,8 (76, 136)



*Los dos pacientes con caídas >-2,0 mL/min/1,73 m² son Varón: TFG_e 87 mL/min/1,73 m² y proteinuria 270 mg/24 hr; Varón, TFG_e 122 mL/min/1,73 m² y proteinuria 0,1 g/L.

FACETS: beneficio cardiaco

Migalastat redujo significativamente el **iMVI**
en pacientes susceptibles a los **24 meses**

Grupo de pacientes	Basal media $\pm$ EE (g/m ²)	Cambio desde el basal a los 24 meses, media $\pm$ EE (IC 95%) (g/m ²)
Todos los pacientes	n=44 96,5 $\pm$ 5,0	n=27 -7,7 $\pm$ 3,7 (-15,4, -0,01) [‡]

Variable secundaria

- El iMVI se redujo significativamente tras 24 meses* de tratamiento con Migalastat.

[‡]El cambio desde el estado basal se consideró significativo en base al IC del 95% que no incluye el 0

*Datos agrupados procedentes de pacientes en Galafold los 24 meses completos y de pacientes que cambiaron después de 6 meses en placebo

EE, error estándar; IC, intervalo de confianza; iMVI, índice de masa ventricular izquierda; HVI, hipertrofia ventricular izquierda

Germain DP et al. N Engl J Med 2016;375:545-55.

FACETS: MIGALASTAT vs PLACEBO

Migalastat redujo significativamente el iMVI
en pacientes susceptibles con HVI basal a los 24 meses

Grupo de pacientes	Basal media $\pm$ EE (g/m ²)	Cambio desde el basal a los 24 meses, media $\pm$ EE (IC 95%) (g/m ²)
Todos los pacientes	n=44 96,5 $\pm$ 5,0	n=27 -7,7 $\pm$ 3,7 (-15,4, -0,01) [‡]
Pacientes con HVI basal	n=11 138,9 $\pm$ 11,0	n=8 -18,6 $\pm$ 8,3 (-38,2 a 1,0)

Variable secundaria

- El iMVI se redujo significativamente tras 24 meses* de tratamiento con Galafold

[‡]El cambio desde el estado basal se consideró significativo en base al IC del 95% que no incluye el 0

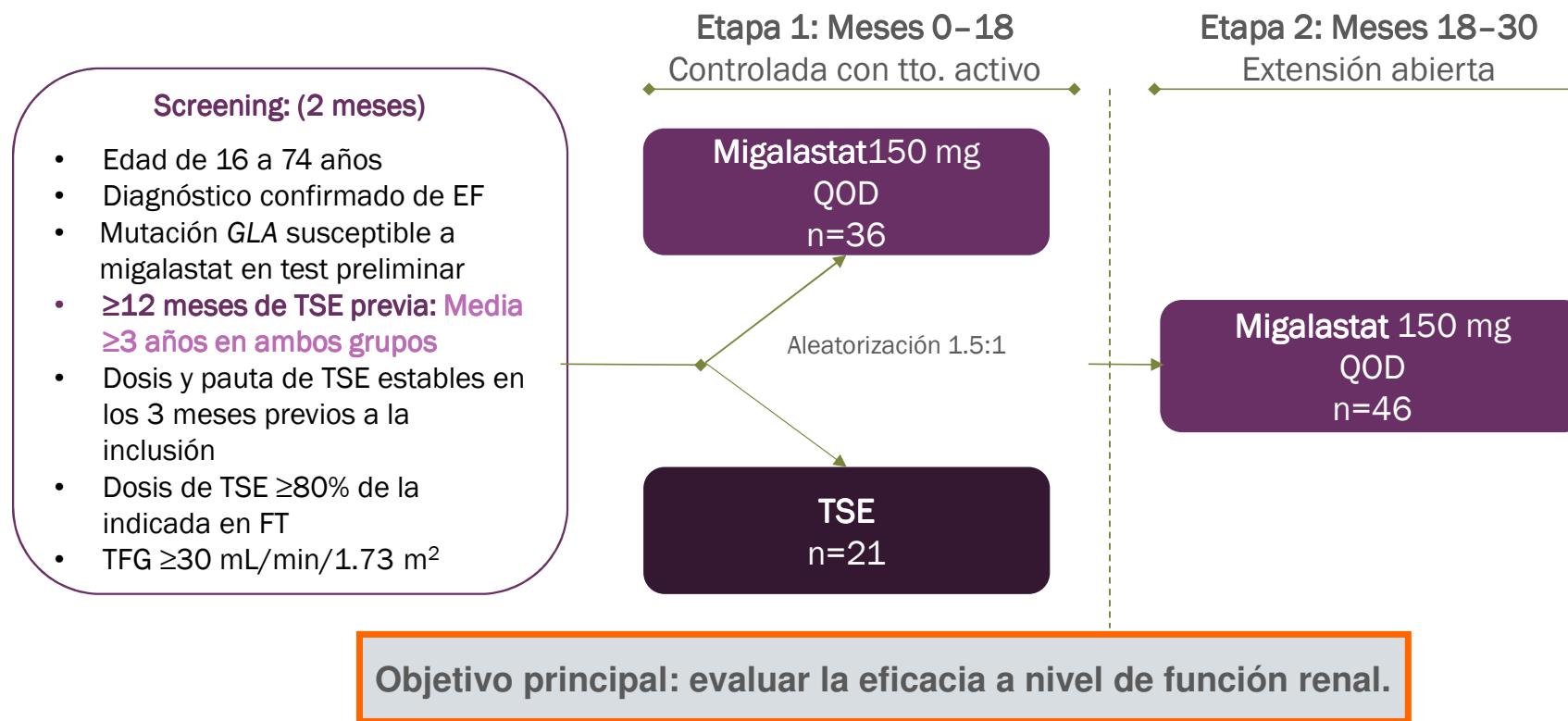
*Datos agrupados procedentes de pacientes en Galafold los 24 meses completos y de pacientes que cambiaron después de 6 meses en placebo

EE, error estándar; IC, intervalo de confianza; iMVI, índice de masa ventricular izquierda; HVI, hipertrofia ventricular izquierda

Germain DP et al. N Engl J Med 2016;375:545-55.

ATTRACT: MIGALASTAT vs TSE

- Migalastat comparado con TSE en pacientes con mutaciones susceptibles



Migalastat no se utiliza en concomitancia con TSE. ATTRACT no fue un estudio comparativo “frente a frente”.

TSE, terapia de sustitución enzimática; TFG, tasa de filtración glomerular; QOD, días alternos

1. Jovanovic A, et al. Congreso ICIEM 2017, Río de Janeiro, Brasil. P636; 2. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase 3 ATTRACT study. J Med Genet. 2017;54(4):288-296; 3. Ficha Técnica Galafold Abril 2018.

ATTRACT: MIGALASTAT vs TSE

CARACTERÍSTICAS BASALES

Característica	Migalastat (n=36)	TSE (n=21)	TOTAL (N=57)
Edad (años) ± EE (min, max)	50.5±2.3 (18,70)	46.3±3.3 (18,72)	48.9 ± 1.9 (18,72)
Mujeres, n (%)	20 (56)	12 (57)	32 (56)
Años desde el diagnóstico, media ± EE	10.2 ± 2.0	13.4 ± 2.6	11.4 ± 1.6
Proteína de 24-horas, mg/24 hr, media ± EE	267 ± 69	360 ± 150	301 ± 70
TFGm _{iohexol} (mL/min/1.73 m ²), mean ± EE	82.4 ± 3.0	83.6 ± 5.2	82.8 ± 2.6
TFGe _{CKD-EPI} (mL/min/1.73 m ²), mean ± EE	89.6 ± 3,7	95.8 ± 4.1	91.9 ± 2.8
iMVI (g/m ²), media ± EE	97.5 ± 4.7	94.6 ± 5.6	96.5 ± 3.6
Agalsidasa α, n (%)	24 (67)	13 (62)	37 (65)
Agalsidasa β, n (%)	11 (31)	8 (38)	19 (33)
Uso de ACEI/ARB/RI, n (%)	16 (44)	11 (52)	27 (47)
Pacientes con mutación GLA susceptible, n (%)	34 (94)	19 (90)	53 (93)

índice de masa ventricular izquierda; IECA, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA, bloqueador del receptor de angiotensina; IR, inhibidor de renina
 Hughes DA et al. J Med Genet. 2017 Apr;54(4):288-296.
 Método de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; TFGm_{iohexol}, tasa de filtración glomerular medida por aclaramiento de iohexol; iMVI,

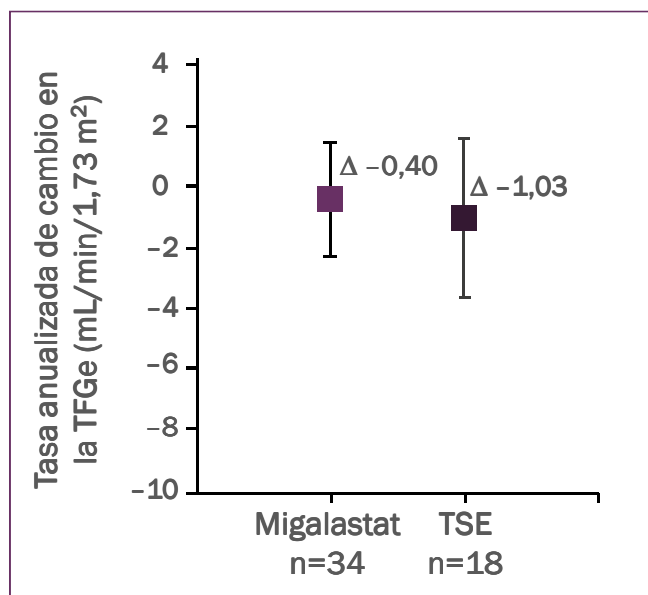
ATTRACT: MIGALASTAT vs TSE

Migalastat mantuvo estable la función renal a 18 meses de tratamiento

Variables co-principales: TFGe y TFGm

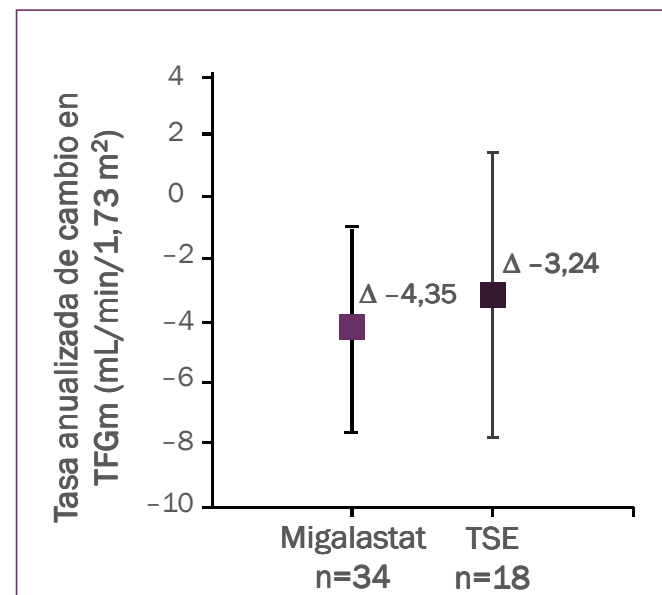
Diferencia en el cambio medio anualizado de la $TFGe_{CKD-EPI} = +0,63$

Solapamiento del IC 95% >50% ✓ Diferencia de medias <2,2 ✓



Diferencia en el cambio medio anualizado en la $TFGm_{iohexol} = -1,11$

Solapamiento del IC 95% >50% ✓ Diferencia de medias <2,2 ✓



■ Migalastat ■ TSE

IC, intervalo de confianza; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; TFGm, TFG medida; $TFGe_{CKD-EPI}$, TFG estimada mediante el método de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; $TFGm_{iohexol}$, TFG medida mediante aclaramiento de iohexol; TSE, terapia de sustitución enzimática.

GalaFold EPAR Assessment report EMA/272226/2016; Hughes DA et al. J Med Genet. 2017 Apr;54(4):288-296.

ATTRACT:

La función renal permaneció estable después de 30 meses de tratamiento con migalastat

En los pacientes tratados con Migalastat durante 30 meses, que venían de TSE previa, la tasa de cambio medio anualizada de la **TFGe_{CKD-EPI}** desde el periodo basal fue de **-1,72** ml/min/1,73 m² (IC del 95 %: -2,653, -0,782; n=31).

ATTRACT: MIGALASTAT vs TSE

La proteinuria tuvo menor progresión numérica con Migalastat que con TSE
(49,2 mg y 194,5 mg respectivamente)

Proteinuria basal:

- Medias: 267 ± 69 mg y 360 ± 150 mg (Migalastat y TSE, respectivamente)
- Medianas: 129 y 108 (Migalastat y TSE, respectivamente)

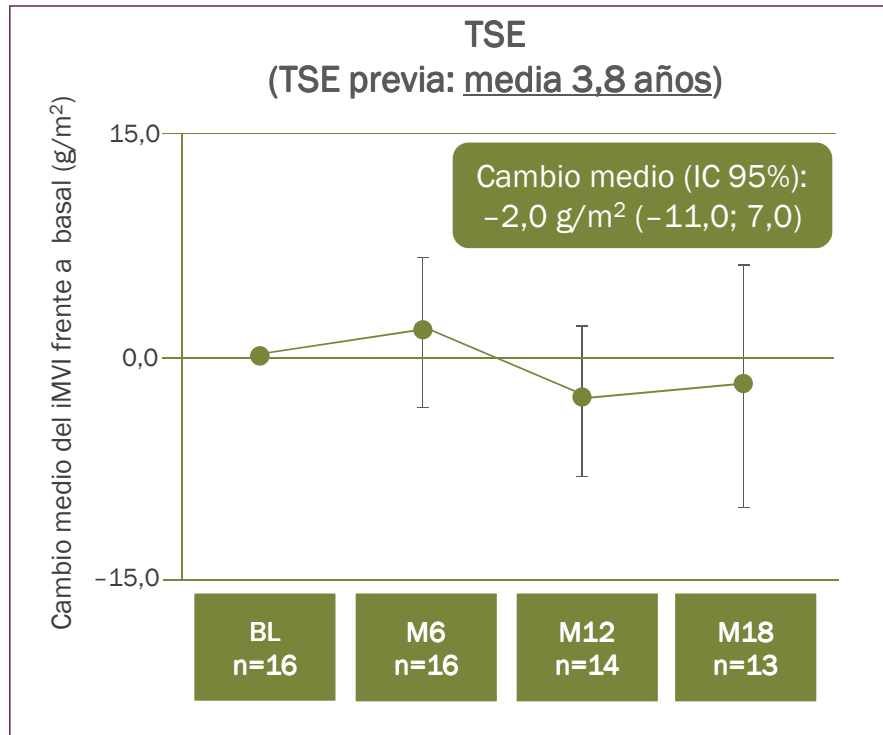
Cambio Medio de Proteinuria a 18m:

El cambio medio desde basal a 18 meses en la proteinuria de 24 horas fue numéricamente inferior en el grupo tratado con Migalastat (49,2 mg) que en el tratado con TSE (194,5 mg)

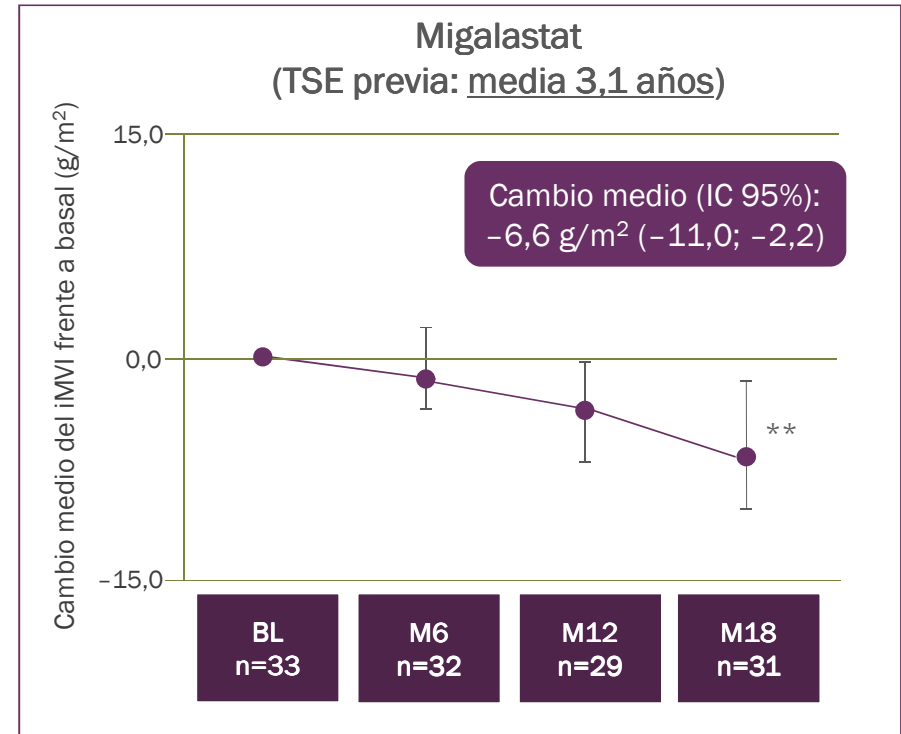
ATTRACT: beneficio cardiaco

El iMVI disminuyó significativamente en pacientes susceptibles que recibieron Migalastat

Variable secundaria



	TSE	Galafold
iMVI basal (media, g/m ²)	92,9	95,3



**Estadísticamente significativo (el IC del 95% no incluye el 0)

El iMVI disminuyó significativamente desde basal a los 18 meses en pacientes que cambiaron de TSE a Migalastat

ATTRACT: MIGALASTAT vs TSE

Migalastat redujo el iMVI en pacientes susceptibles con HVI basal

El efecto observado con Migalastat fue **más pronunciado en pacientes con HVI basal**

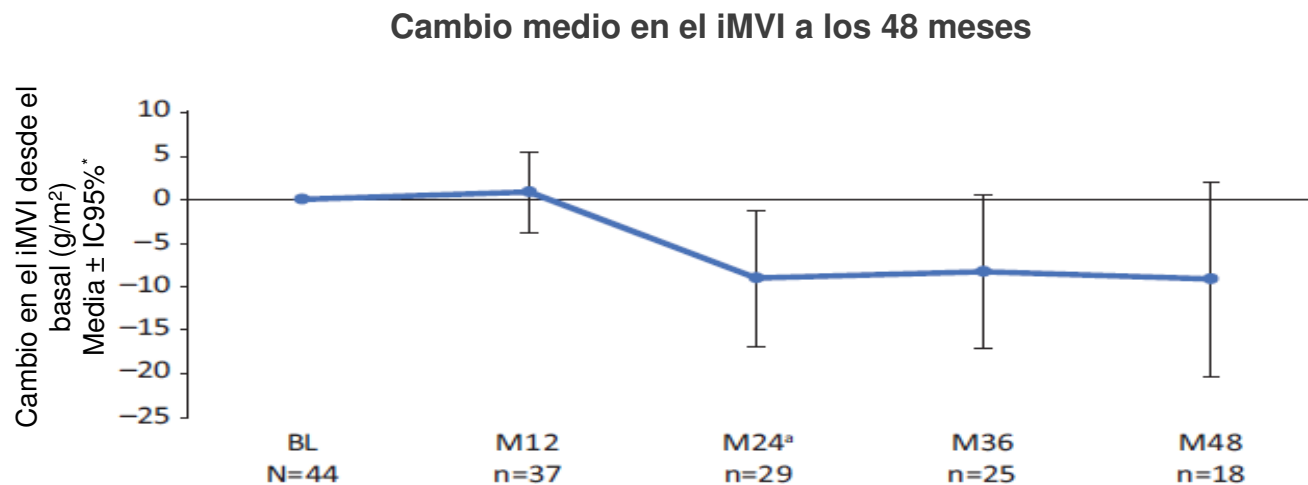
Migalastat	iMVI Media basal (g/m ²) (% anormal)	Cambio medio desde basal a mes 18 (IC 95%) (g/m ²)
Todos los pacientes (n=33)	95,3 (39)	-6,6 (-11,0, -2,2)*
Pacientes con HVI basal (n=13)	116,7 (100)	-8,4 (-15,7, 2,6)
TSE	iMVI Media basal (g/m ²) (% anormal)	Cambio medio desde basal a mes 18 (IC 95%) (g/m ²)
Todos los pacientes (n=16)	92,9 (31)	-2,0 (-11,0, 7,0)
Pacientes con HVI basal (n=5)	123,3 (100)	4,5 (-20,9, 30,0)

*Estadísticamente significativo (el IC del 95% no incluye el cero)

iMVI, índice de masa ventricular izquierda; HVI, hipertrofia ventricular izquierda

Cambio del iMVI a los 48 meses

FACETS + 041 (48 m)



Migalastat redujo significativamente el iMVI a los 48 meses

iMVI basal media total pacientes $\pm$ EE (g/m^2): $96,5 \pm 5,0$

Normalización en pacientes con HVI basal a 48 m

FACETS + 041 (48 m)

Cambios en el iMVI (g/m²) en tratamiento con migalastat

	Basal	Tiempo de seguimiento				
		Mes 12	Mes 24	Mes 36	Mes 48	LOCF
n	11	9	9	4	4	10
Cambio medio desde el basal (IC del 95%)	138,9 (37,1)	8,8 (-8,9, 26,6)	-22,5 ^a (-41,6, -3,4)	-30,0 ^a (-57,9, -2,2)	-33,1 ^a (-60,9, -5,4)	-22,8 ^a (-40,8, -4,8)
Cualquier reducción		5/9 (56%)	7/9 (78%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	8/10 (80%)
Normalización		0/9 (0%)	3/9 (33%)	2/4 (50%)	3/4 (75%)	5/10 (50%)

Un 50% de pacientes con HVI basal normalizó el iMVI a lo largo de 48 meses

iMVI basal media grupo pacientes con HVI basal $\pm$ EE (g/m²): 138,9 $\pm$ 11

^aEstadísticamente significativo basado en IC del 95%.

HVI, hipertrofia ventricular izquierda; IC, intervalo de confianza; iMVI, índice de masa ventricular izquierda; LOCF, Last Observation Carried Forward (análisis basado en la última evaluación del estudio, incluyendo visitas no programadas o de terminación temprana, y los datos derivan de todos los pacientes con datos en ese momento del seguimiento)

Germain DP et al. WORLD Congress 2018

Función cardíaca (*MWFS*) en pacientes con HVI basal a 48 m

FACETS + 041 (48 m)

Cambios en Fracción de acortamiento (*MWFS*) desde basal (g/m²) en tratamiento con migalastat

	Basal	Tiempo de seguimiento				
		Mes 12	Mes 24	Mes 36	Mes 48	LOCF
n	10	9	9	5	4	10
Media (%) desde el basal (IC del 95%)	12,2 (2,6)	0,2 (-0,8, 1,1)	0,9 (-1,6, 3,4)	0,7 (-2,1, 3,4)	0,6 (-5,7, 6,9)	1,0 (-1,5, 3,5)
Cualquier incremento		4/9 (44%)	5/9 (56%)	3/5 (60%)	3/4 (75%)	7/10 (70%)
Normalización		2/9 (22%)	2/9 (22%)	1/5 (20%)	0	2/10 (20%)

aEstadísticamente significativo basado en IC del 95%.

HVI, hipertrofia ventricular izquierda; IC, intervalo de confianza; iMVI, índice de masa ventricular izquierda; LOCF, Last Observation Carried Forward (análisis basado en la última evaluación del estudio, incluyendo visitas no programadas o de terminación temprana, y los datos derivan de todos los pacientes con datos en ese momento del seguimiento); MWFS=midwall fractional shortening.

Germain DP et al. WORLD Congress 2018

Cambios MIG y TSE en pacientes con HVI basal

ATTRACT 30 m

Cambios en el iMVI (g/m²) en tratamiento con migalastat

	Tiempo de seguimiento					
	Media basal (DE)	Mes 6	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30
Migalastat → migalastat (0-30 m), n=11	116,4 (20,9)	-4,2 ^a (-8,2, -0,1)	-3,9 (-10,7, 2,9)	-9,2 ^a (-16,5, -1,9)	-14,7 ^a (-21,4, -8,0)	-10,0 ^{a,b} (-16,6, -3,3)
TSE (0-18 m) → migalastat (18-30 m), n=4	121,2 (9,9)	12,9 (-8,4, 34,2)	3,5 (-18,1, 25,2)	3,9 (-33,6, 41,4)	-4,2 ^c (-98,7, 90,4)	0,1 (-13,0, 13,3)

aEstadísticamente significativo basado en IC del 95%.

b, N=10

c, N=2

HVI, hipertrofia ventricular izquierda; IC, intervalo de confianza; iMVI, índice de masa ventricular izquierda

Germain DP et al. WORLD Congress 2018

ATTRACT: eventos clínicos

El porcentaje de pacientes con eventos clínicos asociados en **18 meses** fue inferior en el grupo tratado con Migalastat (29%) frente a TSE (44%). La frecuencia de eventos clínicos observada con Migalastat fue similar (32%) a los 30 meses de seguimiento

Variable clínica combinada a 18 meses: número de pacientes (población susceptible)		
Tipo de evento clínico	Migalastat (n=34)	TSE (n=18)
Renal	8 (24%) ↑Proteinuria (6), ↓TFG (2)	6 (33%) ↑Proteinuria (4), ↓TFG (3)
Cardiaco	2 (6%) Dolor torácico, TV/dolor torácico	3 (17%) Insuficiencia cardiaca, disnea, arritmia (3)
SNC	0 (0%)	1 (6%) AIT
Muerte	0 (0%)	0 (0%)
Cualquier evento	10 (29%)	8 (44%)

Definición de evento clínico:

- Renal: caída de $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}} \geq 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, estando por debajo de $\text{TFGe} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ con respecto a basal; incremento de proteinuria de 24h $\geq 33\%$, siendo $\geq 300 \text{ mg}$ con respecto a basal.
- Cardiaco: infarto de miocardio, angina cardiaca inestable, nueva arritmia sintomática (que requiere medicación, cardioversión directa, implantación de marcapasos o desfibrilador), insuficiencia cardiaca congestiva (Clase III o IV de la *New York Heart Association*)
- Cerebrovascular: ictus, accidente isquémico transitorio

TSE, terapia de sustitución enzimática; TFG, tasa de filtración glomerular; $\text{TFGe}_{\text{CKD-EPI}}$, TFG estimada mediante el método de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*; TV, taquicardia ventricular; SNC, sistema nervioso central; AIT, accidente isquémico transitorio.

Hughes DA et al. J Med Genet. 2017 Apr;54(4):288-296.

Otras variables cardiacas

FACETS

- **Relación E/A** de la válvula mitral: no hubo cambios notables durante el ensayo.
- **FEVI y FA:** los valores medios basales de FEVI y FA fueron normales (63,1% y 40,6%, respectivamente) y permanecieron estables durante el ensayo¹.

ATTRACT

- **FEVI:** el valor medio basal fue $64.0 \pm 2.9\%$ en el grupo migalastat y $61,1 \pm 4,2\%$ en el grupo TSE (ITTm). De acuerdo a Cain et al., (2009) los valores medios de la FEVI en varones es 64-65% y 69% en mujeres. El cambio medio desde basal al mes 18 fue comparable entre ambos grupos ($-1,1 \pm 3,0\%$ en migalastat; $-0,5 \pm 4,1\%$ en TSE). 1 paciente de cada grupo presentaba una FEVI basal anormal. En el mes 18, todos los pacientes tuvieron valores normales excepto 1 paciente en el grupo migalastat (anormal basalmente), y 3 pacientes en el grupo TSE (1 anormal en basal)¹. Ver TABLA 2 a continuación con datos de la FEVI²
- **Función sistólica y diastólica:** sin cambios notables en ninguno de los grupos¹.
- **FA:** la mayoría de los pacientes presentaban valores basales normales y no hubo diferencias notables entre los grupos¹.

Perfil de seguridad y tolerabilidad de Migalastat

FACETS: MIGALASTAT vs PLACEBO

AA, n (%)	Migalastat (n=34)	Placebo (n=33)
Dolor de cabeza	12 (35)	7 (21)
Nasofaringitis	6 (18)	2 (6)
Fatiga	4 (12)	4 (12)
Parestesia	4 (12)	4 (12)
Nausea	4 (12)	2 (6)
Pirexia	4 (12)	1 (3)
Dolor en extremidades	0	4 (12)

- La mayoría de AA fueron leves o moderados
- Dolor de cabeza y nasofaringitis fueron más frecuentes en el brazo de Migalastat que en placebo
- No hubo discontinuaciones por AA relacionado

Perfil de seguridad y tolerabilidad de MIGALASTAT

ATTRACT: Migalastat vs TSE

- Acontecimientos adversos (AA)
 - La mayoría de los AA fueron leves o moderados
 - AA más frecuentes: nasofaringitis 33% (vs 33% TSE), dolor de cabeza 25% (vs 24% TSE)
- No hubo discontinuaciones de tratamiento debidas a AA
- Acontecimientos adversos graves (AAG)
 - 19% en grupo Migalastat, 33% en grupo TSE
 - Ningún AAG se consideró relacionado con el fármaco en los 18 meses de tratamiento

Migalastat fue generalmente seguro y bien tolerado

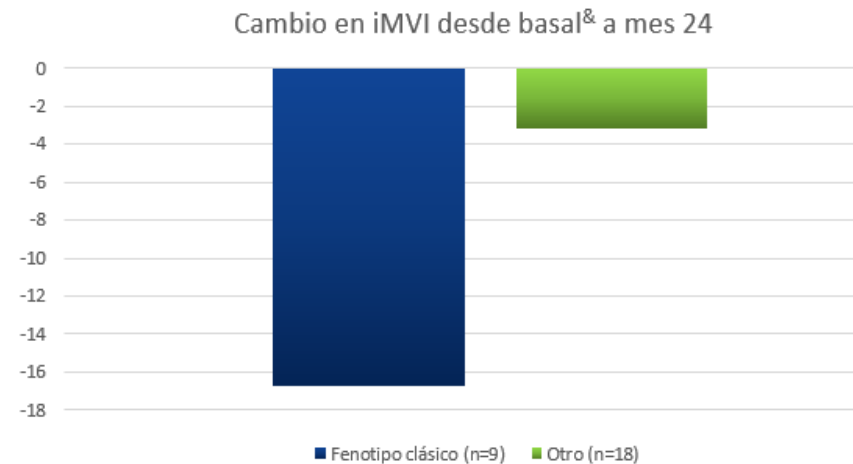
Datos cardiacos adicionales: fenotipo clásico vs tardío

Efficacy of Migalastat in a Cohort of Male Patients With the Classic Fabry Phenotype in the FACETS Phase 3 Study

Germain DP¹, Giugliani R², Bichet DG³, Wilcox WR⁴, Hughes DA⁵, Amartino HM⁶, Schiffmann R⁷, Viereck C⁸, Skuban N⁸, Castelli JP⁸, Barth JA⁸

¹Division of Medical Genetics, University of Versailles-St. Quentin en Yvelines (UVSQ), Montigny, France; ²Medical Genetics Service, HCPA/UFRGS, Porto Alegre, Brazil; ³Hôpital du Sacré-Coeur, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Department of Human Genetics, Emory University, Atlanta, GA, USA; ⁵Royal Free NHS Foundation Trust and University College London, London, UK; ⁶Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina; ⁷Baylor Research Institute, Dallas, TX, USA; ⁸Amicus Therapeutics, Inc., Cranbury, NJ, USA

Efecto de migalastat en Fabry clásico



Presented at the 13th Annual WORLDSymposium™; February 13-17, 2017; San Diego, CA, USA

Datos cardiacos a largo plazo:

Improvements in Cardiac Mass With Long-Term Migalastat Treatment in Patients With Fabry Disease: Results From Two Phase 3 Trials (FACETS and ATTRACT)

Jovanovic A¹, Schiffmann R², Nicholls K³, Feldt-Rasmussen U⁴, Bichet DG⁵, Hughes DA⁶, Jain V⁷, Yu J⁷, Castelli JP⁷, Skuban N⁷, Barth JA⁷, Giugliani R⁸

¹Salford Royal Hospital and NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ²Baylor Research Institute, Dallas, TX, USA; ³Royal Melbourne Hospital, Parkville, VIC, Australia; ⁴Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁵Hôpital du Sacré-Coeur, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ⁶Royal Free NHS Foundation Trust and University College London, London, UK; ⁷Amicus Therapeutics, Inc., Cranbury, NJ, USA; ⁸Medical Genetics Service, HCPA/UFRGS, Porto Alegre, Brazil

Presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; September 5-8, 2017; Rio de Janeiro, Brazil

Cardiac Outcomes With Long-term Migalastat Treatment in Patients With Fabry Disease: Results From Phase 3 Trials

Germain DP,¹ Schiffmann R,² Jovanovic A,³ Feldt-Rasmussen U,⁴ Bichet DG,⁵ Hughes DA,⁶ Castelli JP,⁷ Skuban N,⁷ Barth JA,⁷ Nicholls K⁸

¹Division of Medical Genetics, University of Versailles–St. Quentin en Yvelines (UVSQ), Montigny, France; ²Baylor Research Institute, Dallas, Texas, USA; ³Salford Royal Hospital and NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ⁴Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁵Hôpital du Sacré-Coeur, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ⁶Royal Free NHS Foundation Trust and University College London, London, UK; ⁷Amicus Therapeutics, Inc., Cranbury, New Jersey, USA; ⁸Royal Melbourne Hospital and The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

Presented at the 14th Annual WORLDSymposium™; February 5-9, 2018; San Diego, CA

Conclusiones

- **PENSAR EN FABRY !!!los beneficios de un diagnóstico temprano son mayores puesto que un tto precoz permite mejores resultados, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad.**
- **Sospechar Enfermedad de Fabry en caso de:**
 - 1) HVI de etiología desconocida o MCH (> 30 a) + PR corto**
 - 2) Insuficiencia renal o Tx renal, proteinuria, albuminuria**
 - 3) AIT/ACV de etiología desconocida**
 - 4) Angioqueratomas**
 - 5) Dolor neuropático, hipohidrosis, dolor GI (niños-jóvenes).**

Conclusiones nueva terapia oral (Migalastat):

- **Es una chaperona que restaura la actividad enzimática endógena en pacientes Fabry con mutaciones susceptibles (mecanismo más “fisiológico”, repara la enzima mutada).**
- **Es una molécula pequeña con amplia distribución tisular, incluyendo el SNC.**
- **Es eficaz en pacientes provenientes de TSE así como en pacientes naïve (1ª línea de tratamiento), si mutación susceptible:**
 - Disminuye las inclusiones GL-3 en CI renales y estabiliza la función renal.
 - Disminuye significativamente el iMVI frente a basal, hecho diferencial con la TSE.
- **Es seguro y bien tolerado.**
- **No interacciona con otros medicamentos, ni se asocia a inmunogenicidad como la TSE.**
- **Es oral.**

tripoll@hsl.es

www.cardiopatiasfamiliares-baleares.es

Gracias

Son Llàtzer
HOSPITAL
UNIVERSITARI

INICIO / SOBRE NOSOTROS / EQUIPO / CONTACTO / INFORMACIÓN GENERAL PARA PACIENTES / MÁS ▾

Unidad de Cardiopatías Genéticas y Familiares

Servicio de Cardiología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

1. Datos de proteinuria FACETS (variable pre-especificada a 6 meses)

- Valores medios en población ITT:

24-hour urine protein levels (mg $\pm$ SEM) were 452 $\pm$ 109 (placebo) and 342 $\pm$ 79 (migalastat).

*There were no significant differences in baseline levels or changes from baseline between study groups for 24-hour urinary protein excretion (Table S10 in the Supplementary Appendix). **Germain, NEJM 2016.***

1. Datos de proteinuria FACETS (variable pre-especificada a 6 meses)

Pacientes susceptibles

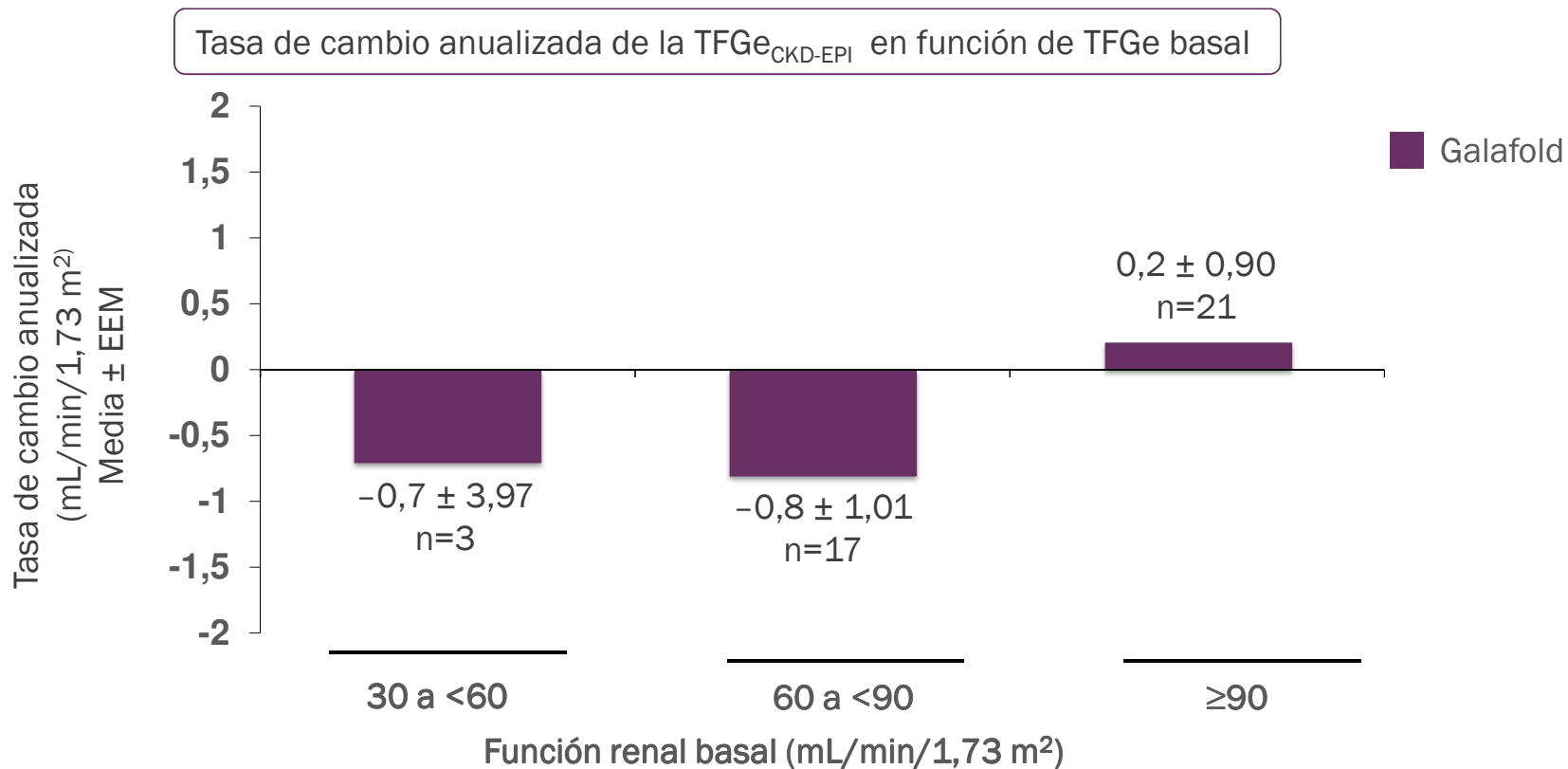
Se desbalancea el basal al sacar a los pacientes no susceptibles, no es posible comparar.

mg/24-hour	Migalastat-Migalastat	Change from Baseline	Placebo-Migalastat	Change from Baseline
Baseline				
n	23		19	
Mean±SD (median)	268.7±344		655.3±760	
Median	163.0		320.0	
Stage 1, Month 6				
n	28		22	
Mean±SD	270.8±232	2.2±252	642.4±715	-12.9±224
Median	185.0	15.0	346.0	-9.0
Stage 2, Month 12				
n	22		18	
Mean±SD	353.7±448	77.1±153	529.7±519	-17±271
Median	158.5	12	369.0	-15
OLE, Month 24				
n	22		19	
Mean±SD	408.5±566	139.2±306	990.3±1280	251.1±632
Median	147	34	360	96

FACETS (24M)

Función renal por TFGe basal

¿funciona igual con TFG más bajas?



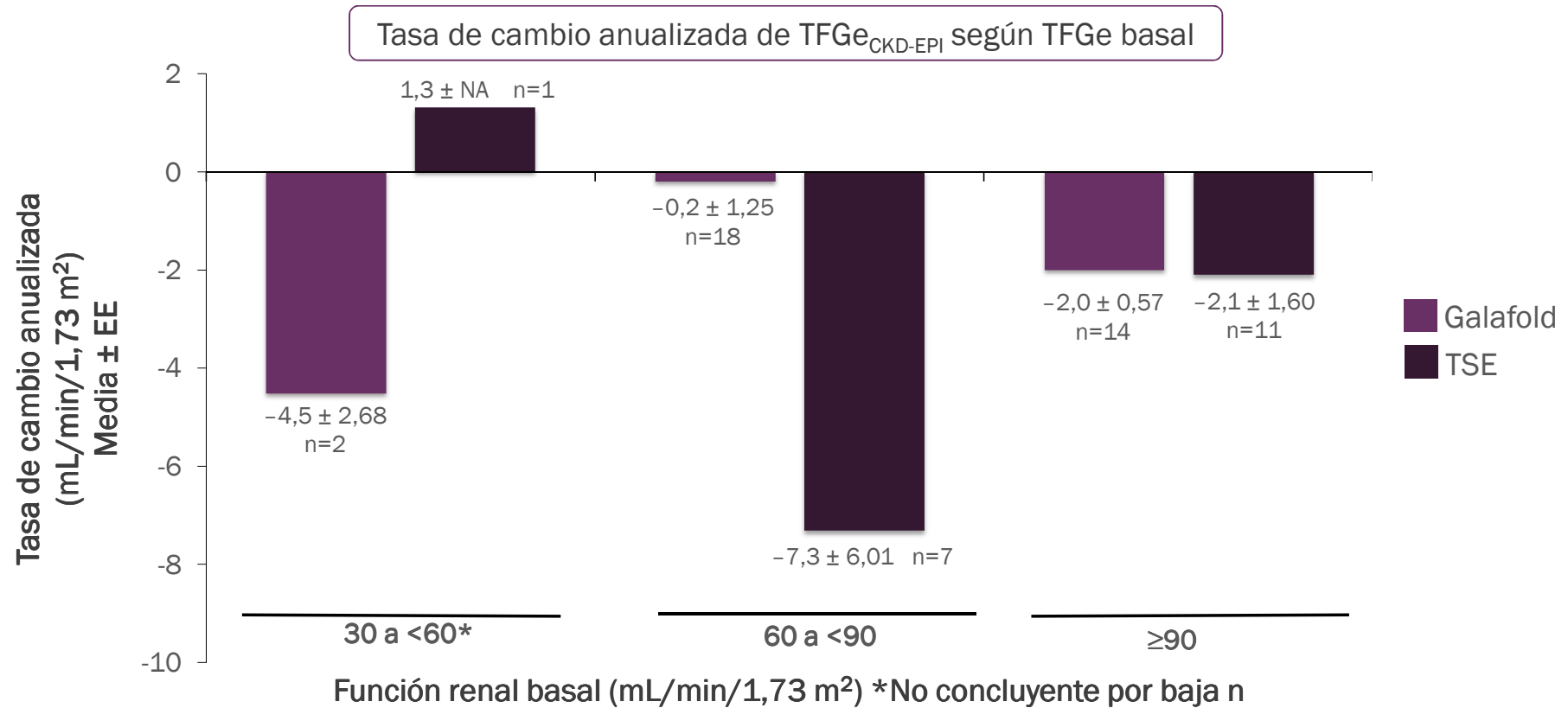
Galafold estabilizó la función renal independientemente de la TFGe basal en pacientes con mutaciones susceptibles.

TFG, tasa de filtración glomerular; $TFGe_{CKD-EPI}$, TFG estimada mediante el método de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*; EEM, error estándar de la media.
Jovanovic A et al., ICIEM 2017, Río de Janeiro Sept 5-8. P636; Lourenço C et al., ICIEM 2017, Río de Janeiro Sept 5-8. P638

ATTRACT (18 meses)

Función renal por TFG_e basal

¿funciona igual con TFG más bajas?



Galafold estabilizó la función renal en pacientes susceptibles, independientemente del estado basal

TFG_{eCKD-EPI}, tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*;
NA, no aplica

3. ¿Se puede utilizar Galafold en pacientes con insuficiencia renal grave?

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Galafold no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, con una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73m² (ver sección 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

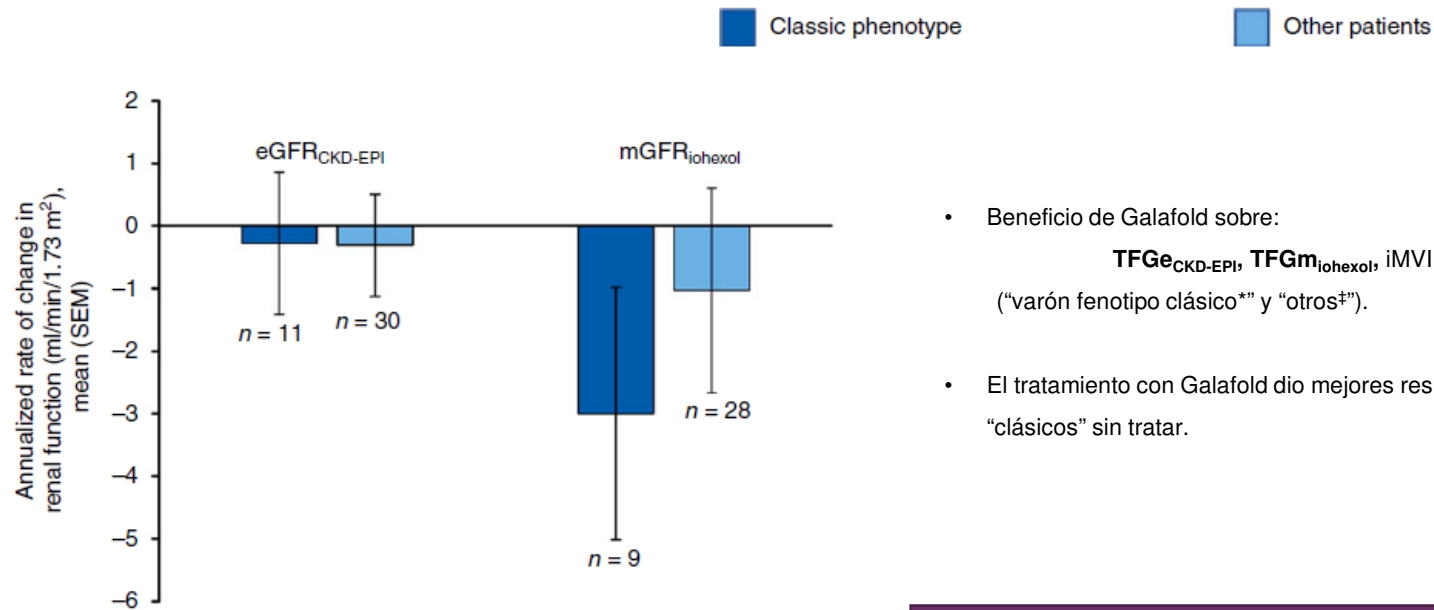
Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Galafold no ha sido estudiado en pacientes con la enfermedad de Fabry portadores de una TFG estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m². En un estudio de dosis única con Galafold en sujetos sin la enfermedad de Fabry con diferentes grados de insuficiencia renal, las exposiciones aumentaron de 4,3 veces en sujetos con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

¿funciona igual en Fabry clásico?

Efecto renal de Galafold en Fabry clásico



- Beneficio de Galafold sobre:

TFGe_{CKD-EPI}, TFGm_{iohexol}, iMVI, liso-Gb3, y GSRS-D en ambos grupos de pacientes (“varón fenotipo clásico*” y “otros†”).

- El tratamiento con Galafold dio mejores resultados que los observados en la literatura para varones “clásicos” sin tratar.

Todos los pacientes (varones, mujeres, clásicos y no clásicos) con mutaciones susceptibles podrían beneficiarse del tratamiento con Galafold.

*El fenotipo clásico se definió como afectación de múltiples sistemas de órganos y una actividad α-Gal A en leucocitos <3%

†Pacientes varones no clásicos y pacientes mujeres

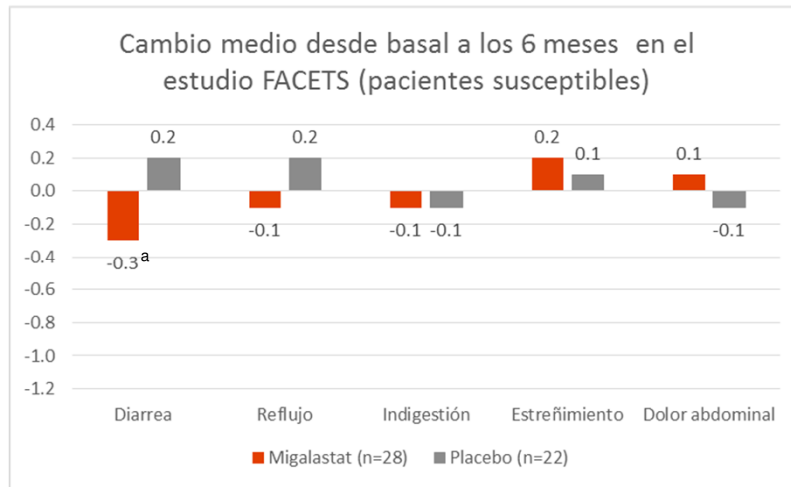
&Basal es inicio de tratamiento con migalastat, esto es mes 0 para grupo Galafold y mes 6 para grupo placebo

TFG, tasa de filtración glomerular; TFGe_{CKD-EPI}, TFG estimada mediante el método de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*; TFGm_{iohexol}, TFG medida mediante el método de aclaramiento de iohexol; iMVI, índice de masa ventricular izquierda; liso-Gb3, globotriaosilesfingosina; GSRS-D, *Gastrointestinal Symptoms Rating Scale-Diarrhea*

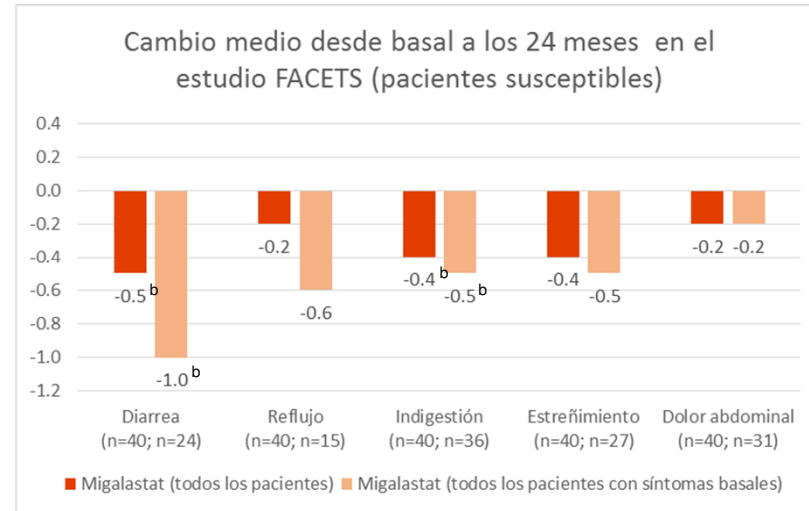
Germain DP et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med*. 2019 Feb 6. doi: 10.1038/s41436-019-0451-z. [Epub ahead of print]

FACETS: migalastat redujo la diarrea, el reflujo y la indigestión en pacientes susceptibles

Puntuación en la Escala de Valoración de Síntomas Gastrointestinales (GSRS)



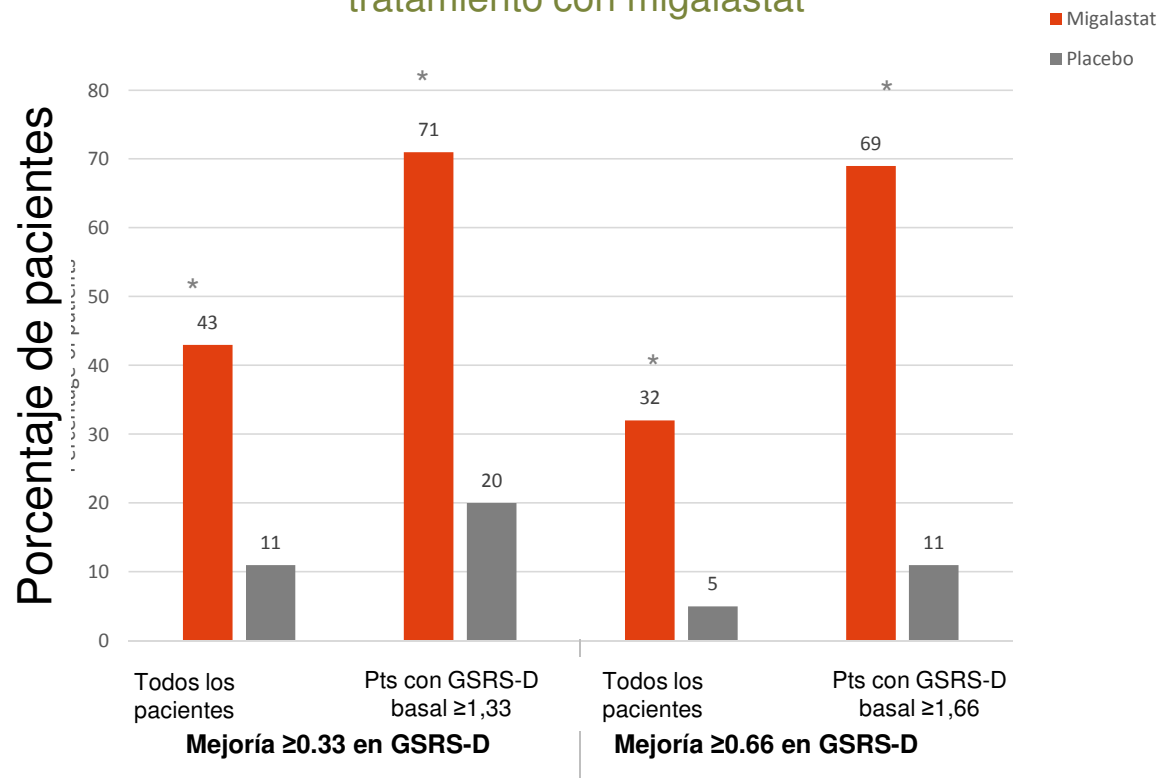
^ap≤0.05



^b Estadísticamente significativo

FACETS: Migalastat se asoció a mejorías clínicamente relevantes** en la diarrea

Pacientes que tuvieron mejorías ≥ 0.33 o ≥ 0.66 en la diarrea-GSRS en 6 meses de tratamiento con migalastat



* $P < 0.05$, calculada con test exacto de Fisher.

**Basado en una "diferencia mínima clínicamente importante" de 0.33, según descrito en la literatura para enfermedad GI y según análisis del comportamiento de placebo en el ensayo

Pts, pacientes; GSRS: *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*

Schiffmann R et al.. 2018

FACETS: mejoría en QoL y estabilidad en dolor en 24 meses de tratamiento con migalastat

SF-36

- En pacientes con síntomas en situación basal:
 - ✓ Se observaron mejorías en el cuestionario SF-36 durante el tratamiento a 24 meses*, en dominios de vitalidad (incremento medio 4,0; IC 95% +0,1, +8,0), y salud general (incremento medio 4,5; IC 95% +0,2, +8,9).
- No se observó empeoramiento en 24 meses de tratamiento.

Cuestionario Breve del Dolor - Componente de Severidad

- Grado leve** de dolor en situación basal.
 - ✓ No se observó empeoramiento en 24 meses de tratamiento.

*Desde basal hasta mes 24 para el grupo migalastat-migalastat; desde mes 6 hasta mes 24 para el grupo placebo-migalastat

** Las puntuaciones de las 4 preguntas en el Componente de Severidad comprendieron del 0.9 al 2.7 en una escala de 10

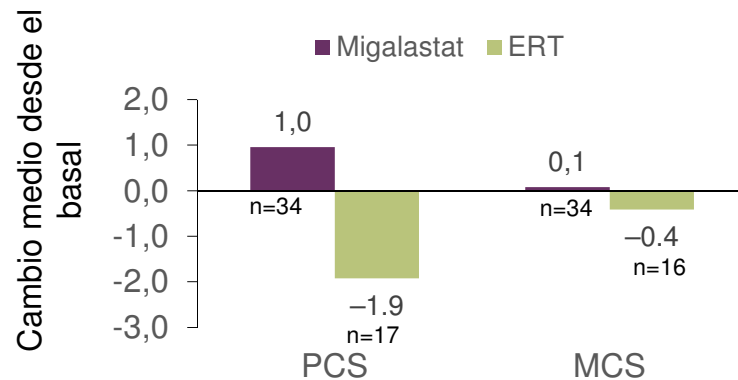
IC: intervalo de confianza; QoL: *quality of life* (calidad de vida); SF: *Short Form (36) Health Survey*

Germain DP et al. N Engl J Med 2016;375:545-55. Supplementary Appendix

ATTRACT: estabilidad en QoL y en dolor en 18 meses de tratamiento con migalastat

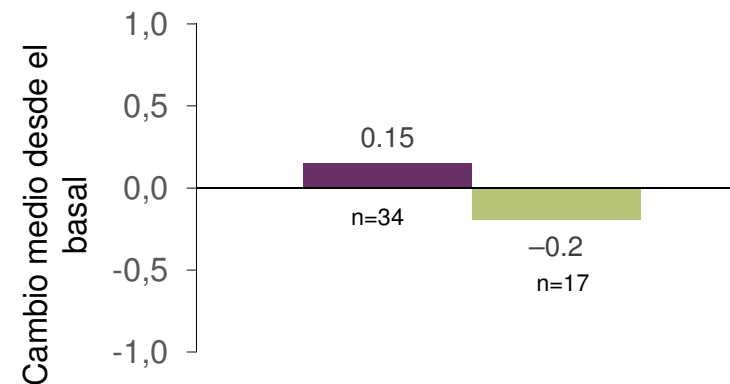
SF-36

- Los pacientes que cambiaron de TSE a migalastat, mostraron estabilidad en los componentes físico y mental



CBD-Componente de Severidad del Dolor

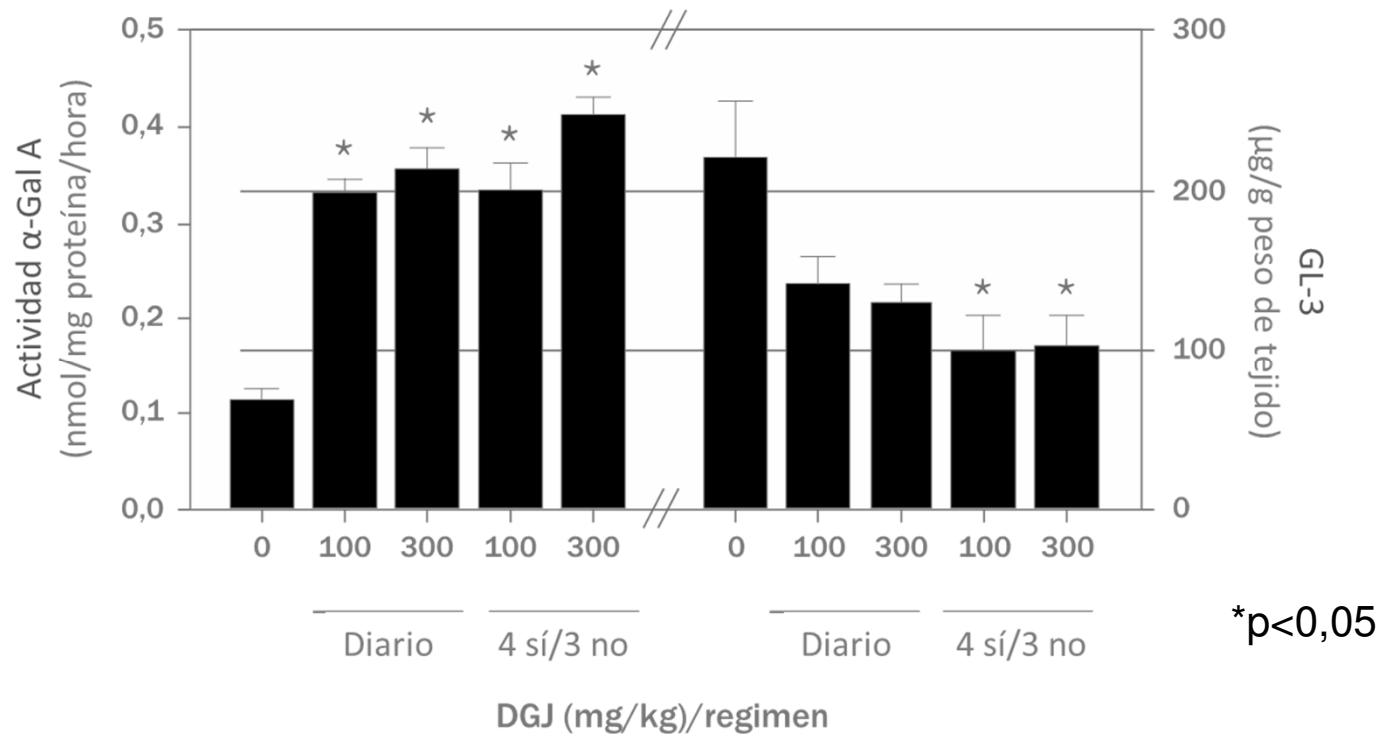
- Los pacientes tenían dolor leve a nivel basal que se mantuvo estable en los 18 meses de tratamiento



CBD, Cuestionario breve del dolor; TSE, terapia de sustitución enzimática; MCS, componente sumario mental; PCS, componente sumario física

Actividad en el cerebro de ratones Fabry

N= 7–8 ratones/grupo analizados en triplicado



Galafold® atraviesa la barrera hematoencefálica

DGJ: 1-Desoxigalactanojirimicina
Khanna R et al. Molecular Therapy. 2010 Jan;18(1):23–33.

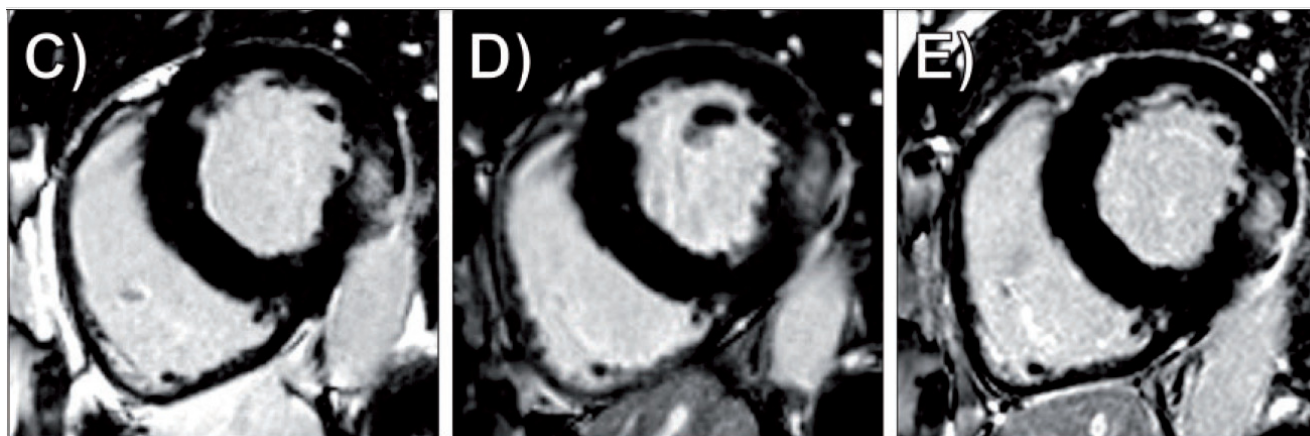
Variante de
GLA:
N215S

BASAL
Rechaza TSE

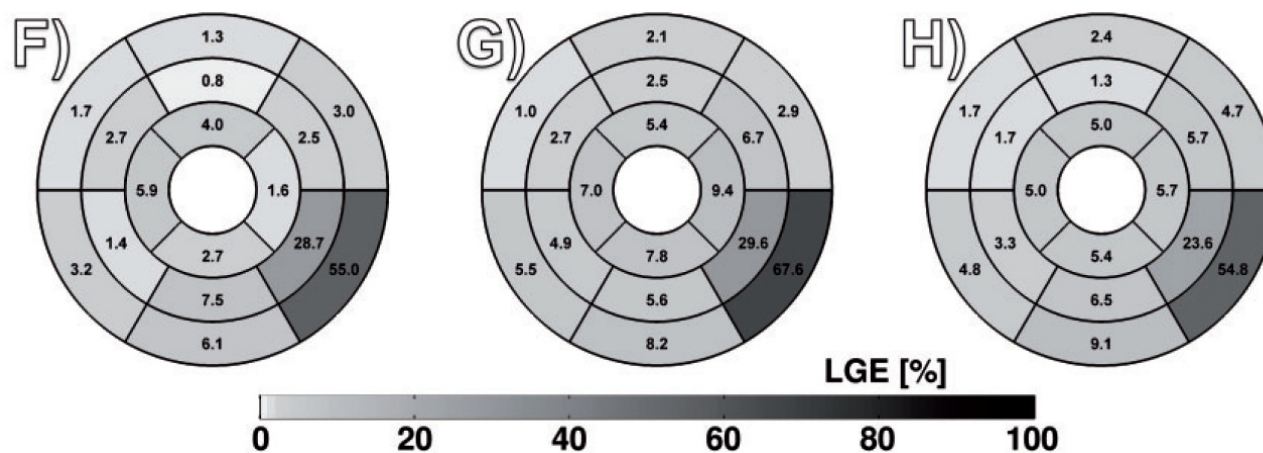
A los 10 meses
Cambio MVI: +21 g/+7%

GALAFOLD

A los 12 meses
Cambio MVI: -18 g/-6%



También
cayeron
marcadores
troponina y
NT-ProBNP



Müntze J et al. Eur Heart J. 2018