

Migalastat (Galafold[®])

Per al tractament a llarg termini d'adults i adolescents de 16 anys i majors amb diagnòstic confirmat de malaltia de Fabry (deficiència d' α -galactosidasa A) i portadors de mutacions susceptibles a respondre al tractament



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Guillem Pintos

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Anna Clopés

Laura Diego

Pau Ferrer

Pablo Galvez

Jose Bruno Montoro

Joan Pons

Caridad Pontes

Albert Selva

Marta Trapero

Òrgan tècnic de coordinació

Mercè Obach

Experts clínics

Dra. Roser Torra. Servei de Nefrologia. Fundació Puigvert

Dr. Josep-Vicent Torregrosa. Servei de Nefrologia. Hospital Clínic de Barcelona

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Migalastat (Galafold®) per al tractament de la malaltia de Fabry. Barcelona: CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; març 2017.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
CatSalut. Travessera de les Corts, 131-159. Edifici Olímpia. 08028 Barcelona.

Tel. 93 403 87 33

<http://catsalut.gencat.cat>



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb finalitats comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor.

La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

ÍNDEX DE CONTINGUTS

1. Àrea descriptiva del problema de salut	4
1.1. Descripció estructurada del problema de salut.....	4
1.2. Tractament actual de la malaltia	6
2. Àrea descriptiva	7
2.1. Àrea descriptiva del medicament	7
2.2. Àrea d'acció farmacològica: mecanisme d'acció	7
2.3. Indicacions clíniques aprovades i data d'aprovació.....	7
2.4. Posologia i administració	8
3. Avaluació de l'eficàcia	8
3.1. Evidència disponible per a la indicació avaluada	8
4. Avaluació de la seguretat	20
5. Avaluació de fonts secundàries	22
6. Àrea econòmica	23
7. Bibliografia	24
Annex 1. Taula dels resultats més rellevants dels tractaments de substitució enzimàtica autoritzats	26
Annex 2. Metodologia	27

1. Àrea descriptiva del problema de salut

1.1. Descripció estructurada del problema de salut

La malaltia de Fabry (MF) és un trastorn metabòlic hereditari, lligat al cromosoma X, caracteritzat per mutacions al gen GLA que codifica per l'enzim lisosòmic α -galactosidasa A (α -gal A). En condicions normals, aquest enzim participa en el metabolisme dels glucoesfingolípids (principalment, globotriaosilceramida [GL3] i globotriaosilesfingosina [liso-Gb3]), però amb dèficit o absència d'activitat enzimàtica aquests s'acumulen progressivament en els lisosomes de les cèl·lules endotelials vasculars i de la musculatura llisa.^{1,2}

L'MF és una malaltia multisistèmica greu i amb una elevada variabilitat en la seva presentació clínica. Es pot dividir en dos fenotips principals:

- Forma clàssica: els primers símptomes acostumen a aparèixer entre els 3 i 10 anys d'edat, normalment amb una afectació més greu i primerenca en nens que en nenes. Els principals òrgans implicats són el ronyó, el cor i el sistema nerviós i acaba causant esdeveniments que poden posar en risc la vida del pacient.³ Aquest fenotip s'associa amb activitats enzimàtiques < 1%.⁴
- Forma no clàssica o atípica: acostuma a aparèixer entre els 40 i 60 anys d'edat amb una forma més lleu de la malaltia. L'afectació i les manifestacions clíniques s'associen a un únic òrgan. En aquest fenotip s'ha descrit que l'activitat enzimàtica és > 1%.³

S'han identificat més de 840 mutacions del gen GLA i, aproximadament, un 60% són mutacions de sentit erroni (*missense mutations*) que donen lloc al canvi d'un únic aminoàcid.⁵

El sistema renal, el cardíac, el nerviós i el dermatològic són els més freqüentment afectats i s'acostuma a manifestar com a proteïnúria que condueix a insuficiència renal terminal, hipertròfia ventricular esquerra, arrítmies cardíagues o accidents cerebrovasculars, entre d'altres. A la taula, es presenten els principals signes i símptomes d'acord amb l'edat del pacient.^{2,6,7}

Taula 1. Principals signes i símptomes de la malaltia de Fabry

Edat habitual d'inici	Signes i símptomes
Infància i adolescència (≤ 18 anys)	Dolor neuropàtic Alteracions oftalmològiques Problemes d'audició Hipohidrosi Hipersensibilitat a la calor i el fred Alteracions gastrointestinals i dolor abdominal Letargia i fatiga Angioqueratomes* Inici de signes cardíacs i renals (p. ex.: microalbuminúria, proteïnúria, alteració de la variabilitat de la freqüència cardíaca, entre d'altres)
Vida adulta: 19-30 anys	Signes i símptomes descrits a la infància i adolescència Progressió dels angioqueratomes Proteïnúria, hematúria i malaltia renal crònica progressiva Cardiomiopatia Atacs isquèmics transitoris, ictus
Vida adulta: > 30 anys	Empitjorament dels signes i símptomes descrits anteriorment Malaltia cardíaca (hipertrofia ventricular esquerra, angina, arrítmia i dispnea) Insuficiència renal terminal Ictus i atacs isquèmics transitoris Osteopènia i osteoporosi

*Constitueixen la manifestació clínica més característica de la malaltia i apareix en pràcticament tots els pacients. Es tracta d'angiectàsies, el color de les quals oscil·la entre blau i vermell i es localitzen preferentment en natges, cintura, genitals i melic.

S'estima que la incidència de l'MF és d'1 de cada 80.000 nadons nascuts vius i la seva prevalença oscil·la entre 1:40.000 i 1:117.000.⁵ Però es creu que la prevalença podria ser més elevada si es tinguessin en compte els casos amb simptomatologia escassa o atípica.²

Es sospita que un pacient està afectat per l'MF basant-se en la història mèdica tant del pacient com dels seus familiars. Així mateix, en una proporció elevada de casos no es diagnostica fins a l'edat adulta, sobretot quan no existeixen antecedents familiars. La

confirmació del diagnòstic es realitza mitjançant estudis bioquímics i moleculars. Per una banda, s'analitza l'activitat enzimàtica d' α -gal A en leucòcits o cultiu cel·lular i, per una altra, es realitza l'estudi molecular del gen per identificar-ne les mutacions. Aquest últim és obligatori en dones, ja que l'activitat enzimàtica pot arribar a ser normal.^{1,2}

L'esperança de vida de les persones afectades i sense tractar pot disminuir entre 10 i 20 anys respecte a la població general. A mesura que la malaltia avança, es desenvolupa un dany progressiu en els òrgans vitals que limita l'expectativa de vida dels pacients com a conseqüència de la malaltia renal terminal i les complicacions cardiovasculars o cerebrovasculars.⁷

1.2. Tractament actual de la malaltia

El tractament de l'MF requereix d'un equip d'atenció multidisciplinari format per: nefròlegs, pediatres, oftalmòlegs, cardíologs, pneumòlegs, gastroenteròlegs i dermatòlegs, amb l'objectiu de millorar o estabilitzar la simptomatologia clínica pròpia de la malaltia dels pacients afectats.

L'abordatge terapèutic recomanat per als pacients comprèn:

- el tractament simptomàtic: dependrà de les manifestacions clíniques de cada pacient, i
- el tractament de substitució enzimàtica (TSE): des de l'any 2001 es disposa de dos anàlegs de l'enzim deficitari en aquesta malaltia, l'agalsidasa alfa (Replagal®) i l'agalsidasa beta (Fabrazyme®).

En el nostre entorn, el TSE està indicat per a tots aquells pacients amb diagnòstic enzimàtic i/o genètic d'MF que compleixin com a mínim alguna de les següents complicacions clíniques atribuïbles a la malaltia: malaltia renal, malaltia cardíaca, malaltia cerebrovascular, neuropatia dolorosa, i aquells pacients homes de més de 16 anys amb forma clàssica de la malaltia, malgrat no presentar cap de les complicacions clíniques anteriorment descrites.

No obstant això, el TSE no ha esdevingut una cura per a la malaltia ni tampoc desplaça la necessitat de medicació concomitant.

2. Àrea descriptiva

2.1. Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: migalastat.

Nom comercial: Galafold®.

Laboratori: Amicus Therapeutics UK Ltd.

Codi ATC: A16AX14.

Via d'administració: via oral.

Tipus de dispensació: dispensació hospitalària.

Informació de registre: medicament orfe.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu*
Galafold 123 mg càpsules dures	14 càpsules	712266	16.154€

*Preu notificat segons el Catàleg de la prestació farmacèutica a març del 2017.

2.2. Àrea d'acció farmacològica: mecanisme d'acció

El migalastat és una molècula petita que actua com una xaperona farmacològica que s'uneix amb una elevada afinitat i de forma selectiva a algunes formes mutants de l' α -gal A. Aquesta unió estabilitza les formes mutants en el reticle endoplasmàtic i facilita l'adequada mobilització cap al lisosoma de les cèl·lules. Un cop localitzats al lisosoma, el migalastat es dissocia de l'enzim i aquest restableix la seva activitat.

Les mutacions de l' α -gal A on migalastat es pot unir es denominen "mutacions susceptibles a respondre al tractament". Les mutacions susceptibles o no susceptibles al tractament amb migalastat es poden consultar a la [fitxa tècnica](#)⁸ o a un web creat per al laboratori que s'actualitza periòdicament (www.galafoldamenabilitytable.com).

Segons la companyia s'estima que entre el 30% i el 50% de pacients amb MF presenten mutacions que són susceptibles al tractament amb migalastat.

És important tenir en compte que la capacitat de resposta d'una mutació a migalastat no s'ha d'utilitzar per saber la gravetat de la malaltia ni la necessitat al tractament.

2.3. Indicacions clíniques aprovades i data d'aprovació

EMA (26.5.2016) i AEMPS (29.8.2016)

Està indicat per al tractament a llarg termini d'adults i adolescents de 16 anys d'edat i majors amb un diagnòstic confirmat de malaltia de Fabry (deficiència d' α -galactosidasa A) i portadors de mutacions susceptibles a respondre al tractament.

Actualment, migalastat no està aprovat per la Food and Drug Administration (FDA).

2.4. Posologia i administració⁸

Segons la fitxa tècnica, el tractament s'ha d'iniciar i supervisar per metges especialistes amb experiència en el diagnòstic i tractament de l'MF.

La posologia recomanada és d'una càpsula en dies alterns sempre a la mateixa hora. La seva administració és per via oral amb l'estómac buit. Les càpsules s'han d'empassar senceres sense partir ni mastegar.

El migalastat no està indicat com a teràpia adjuvant al TSE.

Utilització en poblacions especials:

Població pediàtrica: no s'han establert l'eficàcia i la seguretat en pacients de 0 a 15 anys.

Pacients d'edat avançada: no es requereix ajust de dosi en funció de l'edat.

Insuficiència renal: no es recomana la seva utilització en pacients amb una taxa de filtració glomerular < 30 ml/min/1,73m².

Insuficiència hepàtica: no es requereix ajust de dosi.

3. Avaluació de l'eficàcia

3.1. Evidència disponible per a la indicació avaluada

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia del migalastat per al tractament de l'MF prové principalment de dos assaigs clínics pivots:

- Estudi FACETS (AT1001-011) controlat amb placebo: *Treatment of Fabry's Disease with the pharmacologic chaperone migalastat.*⁹
- Estudi ATTRACT (AT1001-012) controlat amb comparador actiu: *Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study.*¹⁰
- Estudis AT1001-041 i AT1001-042: estudis d'extensió oberts encara no publicats. Durant la realització del present informe s'han utilitzat algunes dades obtingudes a través de l'EPAR de l'EMA.⁵

A l'inici dels estudis pivot es va realitzar un test per tal d'identificar aquells pacients potencialment susceptibles a respondre al tractament, però no es va poder confirmar la seva susceptibilitat fins que es va disposar del test validat en posterioritat a l'inici dels estudis.

Estudi FACETS (AT1001-011)

El FACETS és un estudi aleatoritzat, de cegament doble, controlat amb placebo que tenia per objectiu avaluar l'eficàcia, seguretat i farmacodinàmica del migalastat en pacients amb MF potencialment susceptibles a respondre al tractament.

L'estudi es divideix en un primer període de sis mesos aleatoritzat i de cegament doble controlat amb placebo; un segon període de sis mesos, obert, amb accés al tractament per a tots els pacients que haguessin completat el primer període, i finalment, un període d'extensió d'un any de durada.

A la taula 2, es descriuen les principals característiques de l'estudi.

Taula 2. Característiques principals de l'estudi FACETS en pacients amb MF

FACETS (N = 67)	
Disseny	Fase III, aleatoritzat (1:1), cegament doble, multicèntric, controlat amb PBO. Aleatorització estratificada per sexe
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - edat \geq 16 anys - diagnòstic confirmat d'MF - naïf al tractament amb TSE o que no haguessin rebut tractament amb TSE durant els sis mesos previs al període de cribratge - amb mutacions potencialment susceptibles a respondre al tractament - TFG $>$ 30 ml/min/1,73m² - nivells GL3 a l'orina \geq 4 vegades per sobre LSN - dosis estables durant les 4 setmanes prèvies al cribratge amb IECA o ARAII
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - en espera de transplantament renal o diàlisi - TFG $<$ 30 ml/min/1,73m² - al·lèrgia documentada a migalastat, als excipients o altres iminosucres - tractament previ amb migalastat - contraindicació a biòpsia renal
Durada	6 mesos període de cegament doble
Intervenció	migalastat hidrocloreur 150 mg en dies alterns (N = 34)
Control	placebo en dies alterns (N = 33)
Variable principal	proporció de pacients amb una reducció \geq 50% del nombre d'inclusions de GL3 en els capil·lars renals des del període basal fins als sis mesos
Nivell d'evidència (SIGN)	1+

ARAI: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; GL3: globotriaosilceramida; IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina; LSN: límit superior de la normalitat; MF: malaltia de Fabry; PBO: placebo; TFG: taxa de filtració glomerular; TSE: tractament de substitució enzimàtica.

Dels 67 pacients inclosos inicialment, només 50 (28 branca migalastat i 22 branca placebo) eren pacients amb mutacions susceptibles a respondre.

L'anàlisi de les poblacions es va portar a terme en la:

- població amb intenció de tractar (ITT): inclou tots els pacients aleatoritzats;
- població amb intenció de tractar modificada (ITTm): inclou els pacients que han rebut com a mínim una dosi d'estudi i que es van sotmetre a una biòpsia renal al període basal i als sis mesos de tractament.

Característiques dels pacients

Les característiques basals dels pacients es presenten a la taula 3. Cal destacar que la majoria de pacients mantenien una funció renal normal però amb proteïnúria.

A més, un 25,4% (17/67) s'havien tractat prèviament amb TSE, i un 28,4% (19/67) pacients s'estaven tractant amb IECA o ARA II; i el nombre de pacients d'aquestes dues variables és inferior a la branca de migalastat que a la branca placebo.

Taula 3. Característiques basals dels pacients de l'estudi FACETS

Variables	FACETS	
	MG (N = 34)	PBO (N = 33)
Sexe, homes (%)	12 (35)	12 (36)
Edat, mitjana (rang)	40 (16-68)	45 (24-64)
Anys des de diagnòstic, mitjana (EEM)	5,7 (1,2)	7,1 (1,4)
Proteinúria, n (%)		
> 150 mg/24 h	20 (59)	24 (73)
> 300 mg/24 h	9 (26)	13 (39)
> 1000 mg/24 h	3 (9)	3 (9)
TFG _{CKD-EPI} (ml/min/1,73 m ²), mitjana (EEM)	95 (4,9)	94 (3,7)
Tractament amb IECA/ARAI, n (%)	6 (18)	13 (39)
Previ tractament amb TSE (≥ 6 mesos abans del període basal), n (%)	5 (15)	12 (36)
Mutació GLA susceptible a tractament, n (%)	28 (82)	22 (67)

ARAI: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; EEM: error estàndard de la mitjana; IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina; MG: migalastat; PBO: placebo; TSE: tractament de substitució enzimàtica.

El percentatge de pacients susceptibles a respondre el tractament també és superior a la branca de migalastat, malgrat que no es considera estadísticament significatiu.

En una anàlisi *post hoc* es va analitzar la gravetat de la malaltia en el període basal, i es va determinar que el 60% dels pacients inclosos a l'estudi tenien més de dos sistemes orgànics afectats.⁵

Variables utilitzades

La **variable principal** estudiada va ser la proporció de pacients amb una reducció ≥ 50% del nombre d'inclusions de GL3 en els capil·lars renals des del període basal fins als sis mesos de tractament.

La malaltia renal és responsable de gran part de la morbiditat i de la mortalitat prematura dels pacients amb MF, i avaluar-ne l'estabilitat en aquests pacients és molt important.³ No obstant això, les inclusions de GL3 són un marcador subclínic i la seva disminució no ha demostrat relació amb la millora de les manifestacions clíniques ni amb l'evolució de la malaltia.^{3,11} Per tant, el seu valor com a variable principal és discutible. Des d'un punt de vista clínic, la taxa de filtració glomerular (TFG), tot i tractar-se d'una variable subrogada, podria reflectir millor l'eficàcia del tractament a nivell de funció renal.

Les **variables secundàries** estudiades van ser el percentatge de canvi de les inclusions de GL3 en els capil·lars renals des del valor basal, el percentatge de capil·lars renals sense

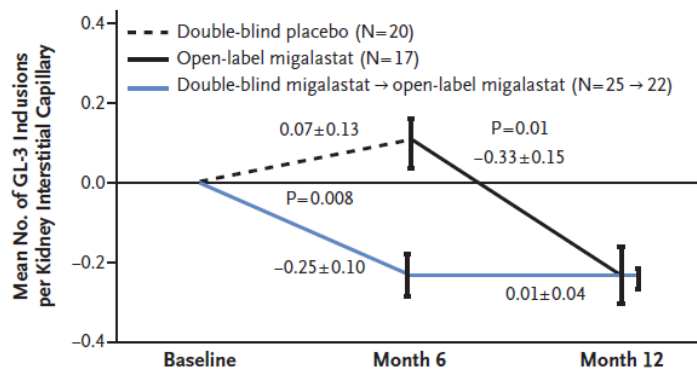
inclusions, els nivells de GL3 a l'orina, la proteïnúria, l'albuminúria, la creatinina i la TFG. Altres variables van incloure paràmetres cardíacs avaluats amb ecocardiografia, la qualitat de vida, el dolor i els símptomes gastrointestinals.

Resultats

Els resultats de la variable principal de l'estudi FACETS no demostren la superioritat de migalastat davant de placebo. El percentatge de pacients responedors en la població amb intenció de tractar va ser de 13/33 (40,6%) pacients a la branca migalastat i de 9/32 (28,1%) pacients a la branca placebo (P = 0,3), i indica que la majoria de subjectes no aconseguen una reducció superior al 50% de les inclusions.

D'altra banda, una anàlisi *post hoc* on només s'inclouen aquells pacients susceptibles a respondre al tractament amb migalastat, s'observa que la reducció del nombre mitjà d'inclusions per capil·lars renals, respecte al valor basal, és significativament superior en la branca migalastat davant de la branca placebo (figura 1: $-0,25 \pm 0,1$ vs. $0,07 \pm 0,13$; P = 0,008).

Figura 1. Canvi respecte al basal en el nombre d'inclusions GL3 als capil·lars renals



Resultats provinents del segon període de l'estudi demostren que la reducció de les inclusions es manté estable fins als 12 mesos de tractament. Els pacients provinents de la branca placebo que van rebre tractament amb migalastat en el segon període confirmen els resultats obtinguts amb una disminució estadísticament significativa ($-0,33 \pm 0,15$; P = 0,014).

En el mateix sentit, la diferència entre branques respecte al percentatge de capil·lars renals amb cap inclusió de GL3 va ser de 7,3% a favor de migalastat.⁵

En aquells pacients amb mutacions no susceptibles a respondre al tractament no es va observar cap efecte del tractament en relació amb les inclusions de GL3 als capil·lars renals.

Taula 4. Resultats d'eficàcia de les variables de l'estudi FACETS

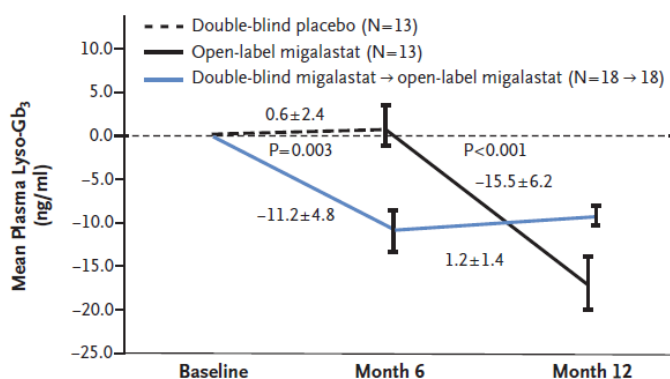
Variable	Migalastat (N=34)	Placebo (N=33)	Diferència; p
Proporció de pacients amb disminució $\geq 50\%$ de les inclusions (%)	40,6 (N = 32)	28,1 (N = 32)	12,4 ; p = 0,3
Reducció del nombre d'inclusions mitjà per capil·lar renal (mitjana \pm DS)*	-0,25 \pm 0,1 (N = 25)	0,07 \pm 0,1 (N = 20)	-0,26; p = 0,008
Canvi en la TFGe mesurada amb equació CKD-EPI (mitjana ml/min/1,73 m ² \pm DS)	1,8 \pm 1,5	-0,3 \pm 1,4	2,1; p = ns
Canvi de les concentracions plasmàtiques de liso-Gb3 als sis mesos (mitjana nM \pm DS)	-11,2 \pm 4,8 (n = 18)	0,58 \pm 2,4 (n = 13)	-11,78; P = 0,003

DS: desviació estàndard; ns: no significatiu; TFGe: taxa de filtració glomerular estimada mesurada amb l'equació CKD-EPI.

*Anàlisi *post hoc* en pacients amb mutació susceptible.

Resultats semblants es van obtenir de les concentracions plasmàtiques de liso-Gb3. Així, els pacients de la branca de migalastat van reduir de forma significativa els nivells plasmàtics de liso-Gb3 (de 47,3 \pm 62,2 nmol/L a 36,1 \pm 45,9 nmol/L) després de sis mesos de tractament i la reducció es va mantenir estable durant el segon període de l'estudi (figura 2).

Figura 2. Canvi dels nivells plasmàtics de liso-Gb3 en pacients amb mutacions susceptibles a respondre al tractament



La reducció dels nivells plasmàtics de liso-Gb3 va ser més pronunciada en homes amb fallada multiorgànica.

Funció renal

No es van identificar canvis significatius respecte de la funció renal entre les dues branques d'estudi en la població ITTm i susceptible a respondre al tractament (taula 4).

No obstant això, quan s'avaluen els resultats obtinguts després del període d'extensió (taula 5, 24 mesos de tractament per a la branca migalastat i 18 mesos de tractament per a la branca placebo) s'observa una estabilització de la funció renal, comparable al declivi anual en adults sans (TFG estimada de -1 ml/min/1,73 m²).

Taula 5. Canvi anual de TFG als 18 o 24 mesos de tractament amb migalastat (ITTm susceptibles a respondre al tractament)⁵

TFG	N	Mitjana (\pm EEM) [IC 95%]
TGF _{eCKD-EPI}	41	-0,3 (0,66) [-1,65; 1,04]
TGF _{eMDRM}	41	+0,79 (1,03) [-1,628; 2,87]
TGF _{m_{iohexol}}	37	-1,51 (1,33) [-4,20; 1,18]

TGF: taxa de filtració glomerular; TGF_{eCKD-EPI}: TGF estimada basat en l'equació Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; TGF_{eMDRM}: TGF estimada basat en la Modification of Diet in Renal Disease; TGF_{m_{iohexol}}: TGF mesurada amb iohexol; EEM: error estàndard de la mitjana.

Resultats obtinguts *post hoc* demostren tendències semblants per a aquells pacients amb 2 o més òrgans afectats, i pacients amb mutacions associades a fenotip clàssic de la malaltia.

Paràmetres cardíacs

Els resultats obtinguts de l'índex de massa ventricular esquerra (iMVE) en el primer període de tractament no van identificar diferències significatives entre branques. No obstant això, l'efecte a més llarg termini del tractament amb migalastat s'associa amb una disminució de l'iMVE respecte al valor basal (taula 6); amb una reducció més pronunciada en aquells pacients amb hipertrofia ventricular esquerra (HVE).

Taula 6. Canvis en l'iMVE des del període basal

	Tots els pacients (N = 48)	Pacients amb HVE (N = 11)
Moment basal		
N	44	11
Mitjana (DE) g/m²	96,5 (32,9)	138,9 (37,1)
Canvis als 18/24 mesos*		
N	27	8
Mitjana canvi respecte al basal (IC 95%) g/m²	-7,7 (-15,4; -0,01) [#]	-18,6 (-38,2, 1)
Canvis als 30/36 mesos**		
N	15	4
Mitjana canvi respecte al basal (IC 95%) g/m²	-17 (-26,2; -7,9)	-30 (-57,9; -2,2)

DE: desviació estàndard; HVE: hipertrofia ventricular esquerra; N: nombre de pacients.

* Resultats provinents del període d'extensió: 18 mesos pacients placebo-migalastat i 24 mesos pacients migalastat-migalastat.

** Resultats provinents de l'estudi AT1001-041: 30 mesos pacients placebo-migalastat i 36 mesos pacients migalastat-migalastat.

[#] Els investigadors consideren el valor significatiu perquè l'IC 95% no inclou el zero.

Síntomes gastrointestinals

L'avaluació dels símptomes gastrointestinals es porta a terme amb l'escala GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), on s'avaluen 5 dominis: la diarrea, el reflux, la indigestió, l'estrenyiment i el dolor abdominal. D'aquests només s'observa una millora significativa de la diarrea tant en el període de cegament doble com a 24 mesos d'haver començat el tractament i en el reflux en aquells pacients amb símptomes basals.

Resultats enregistrats pels pacients

En general, no s'observen diferències respecte a la qualitat de vida dels pacients en el qüestionari SF-36v2 ni en el BPI (Brief Pain Inventory). Només es detecten millores numèriques en dues variables (vitalitat i salut general) al final del període d'extensió en aquells pacients amb mutacions susceptibles a tractament i amb valors basals anormals.

Activitat enzimàtica en leucòcits

En homes amb mutacions susceptibles a respondre al tractament amb migalastat s'observa un increment aproximat d'activitat α -Gal A de 2,6 nmol/h/mg fins al mes 24, que suposa gairebé el doble de l'activitat basal ($1,4 \pm 3,1$ nmol/h/mg). Tal com s'esperava, no s'observen canvis d'activitat enzimàtica en aquells pacients no susceptibles a respondre al tractament.

Estudi ATTRACT (AT1001-012)

L'ATTRACT és un estudi aleatoritzat i obert que compara l'eficàcia i seguretat del migalastat davant del TSE en pacients amb MF susceptibles a respondre al tractament i que prèviament s'han estabilitzat amb tractament enzimàtic.

L'estudi es divideix en un primer període de 18 mesos obert en el qual els pacients tractats amb TSE s'aleatoritzaven per canviar a migalastat o continuar amb TSE. En el segon període, de 12 mesos d'extensió, tots els pacients rebien migalastat (període encara en marxa).

A la taula 7, es descriuen les principals característiques de l'estudi.

Taula 7. Característiques principals de l'estudi ATTRACT en pacients amb MF

	ATTRACT (N = 60)
Disseny	Fase III, aleatoritzat (1,5:1), obert, multicèntric, control actiu. Aleatorització estratificada per sexe i proteïnúria (< 100 mg/24 h; \geq 100 mg/24 h)
 criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none">- edat \geq 16 anys- diagnòstic genètic d'MF- inici de TSE \geq a 12 mesos abans del cribratge- amb mutació susceptible a respondre a tractament- TFGe \geq 30 ml/min/1,73 m²- dosis estables d'IECA o ARAll durant les 4 setmanes prèvies al cribratge

Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - en espera de transplantament renal o diàlisi - malaltia cardíaca inestable - esdeveniment cardiovascular greu en els tres mesos previs al cribratge - embaràs o lactància - contraindicació a iohexol - al·lèrgia documentada a migalastat, als excipients o altres iminosucres
Durada	18 mesos
Intervenció	migalastat hidrocloreur 150 mg en dies alterns (N = 36)
Control	Agalsidasa alfa (0,2 mg/kg) o agalsidasa beta (1 mg/kg) cada dues setmanes (N = 24)
Variable principal	Canvi anual de la TFG expressada com a TFG _{eCKD-EPI} i TFG _{mIohexol}
Nivell d'evidència (SIGN)	1+

ARAI: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina; MF: malaltia de Fabry; TFG_e: taxa de filtració glomerular estimada; TFG_m: taxa de filtració glomerular mesurada amb iohexol; TSE: tractament de substitució enzimàtica.

L'anàlisi d'eficàcia es va realitzar en la ITTm la qual inclou els pacients amb mutacions susceptibles a respondre al tractament que haguessin rebut com a mínim una dosi del fàrmac i dels quals es tingués dades de filtració glomerular en el moment basal i postbasal. Es van realitzar altres anàlisis de la variable principal addicionals de la població amb ITT i per protocol.

Es va permetre l'ús de qualsevol dels dos TSE aprovats per al tractament d'MF.

Característiques dels pacients

En general, les característiques basals dels pacients en les dues branques estan ben balancejades. La majoria dels pacients rebien tractament amb agalsidasa alfa (37/57) en el període basal i un 70% tenien més de dos òrgans implicats.

Taula 8. Característiques basals dels pacients inclosos a l'estudi ATTRACT

	ATTRACT	
Variables	MG (N = 36)	TSE (N = 21)
Sexe, homes (%)	16 (44)	9 (43)
Edat, mitjana ± EEM (rang)	50,5 ± 2,3 (18-70)	46,3 ± 3,3 (18-72)
Anys des de diagnòstic, mitjana (EEM)	10,2 (2)	13,4 (2,6)
Proteinúria, mitjana (rang) mg/24h	129 (0-2,282)	108 (0-3,154)
TFG _{eCKD-EPI} ml/min/1,73 m ² , mitjana (EEM)	89,6 (3,7)	95,8 (4,1)
TFG _{mIohexol} ml/min/1,73 m ² , mitjana (EEM)	82,4 (3)	83,6 (5,2)
Tractament amb IECA/ARAI, n (%)	16 (44)	11 (52)
Tractament amb TSE, n (%)		
Agalsidasa alfa	24 (67)	13 (62)
Agalsidasa beta	11 (31)	8 (38)
Mutació GLA susceptible a tractament, n (%)	34 (94)	19 (90)

ARAI: antagonista dels receptors de l'angiotensina II; EEM: error estàndard de la mitjana; IECA: inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina; MG: migalastat; TSE: tractament de substitució enzimàtica.

Variables utilitzades

La **variable principal** estudiada va ser el canvi anual de la funció renal expressada com:

- la TFG_e calculada amb l'equació CKD-EPI
- la TFG mesurada amb la TFG_{m_{iohexol}}

des del moment basal fins als 18 mesos de tractament.

S'ha de tenir en compte que no es va realitzar càlcul de la grandària de mostra i no s'inclou una hipòtesi estadística de no inferioritat. No obstant això, els tractaments es van considerar comparables si la diferència entre els dos grups del canvi anual de TFG era inferior a 2,2 ml/min/1,73 m² i si hi havia més d'un 50% de superposició en l'interval de confiança del 95%.

Aquests criteris preespecificats de no inferioritat es consideren massa amplis per a les variables estudiades.

Les **variables secundàries** engloben:

- un criteri de valoració clínic combinat format per: esdeveniments renals (descens de la TFG ≥ 15 ml/min/1,73 m², amb una TFG < 90 ml/min/1,73 m²; augment de la proteïnúria de 24 hores $\geq 33\%$, amb un augment de proteïnúria ≥ 300 mg/d relatiu al nivell basal); cardíacs (angina, infart, insuficiència cardíaca congestiva, arrítmia); cerebrovasculars (ictus, accident isquèmic transitori) o mort per qualsevol causa;
- variació de les concentracions plasmàtics de liso-Gb3 als 18 mesos;
- variació de l'iMVE als 18 mesos;
- variació de la proteïnúria als 18 mesos,
- qualitat de vida.

Resultats

Els resultats de la variable principal de l'estudi ATTRACT demostren que l'eficàcia del migalastat davant del TSE és comparable en termes de funció renal. Així, el canvi anual mitjà en la TFG_e calculada amb l'equació CKD-EPI va ser de -0,4 ml/min/1,73 m² (IC 95%: -2,272 a 1,478) i -1,03 ml/min/1,73 m² (IC 95%: -3,636 a 1,575) en la branca migalastat i TSE, respectivament; amb una diferència de + 0,63 ml/min/1,73 m² i amb una superposició dels IC 95% del 100%. Aquests resultats són consistents amb els criteris preespecificats de comparabilitat.

Resultats molt semblants es van obtenir amb la TFG_{m_{iohexol}} amb una diferència entre grups de -1,11 ml/min/1,73 m² (taula 9).

Taula 9. Resultats de la variable principal de l'estudi ATTRACT

Variables	MG, mitjana \pm EEM (IC 95%) n = 34	TSE, mitjana \pm EEM (IC 95%) N = 18	Comparable en termes de 2,2 ml/min/1,73 m ²	Comparable en termes de IC 95% (> 50% superposició)
TFGe _{CKD-EPI}	-0,4 \pm 0,93 (-2,27 a 1,48)	-1,03 \pm 1,29 (-3,64 a 1,58)	Sí	Sí
TFGm _{iohexol}	-4,35 \pm 1,64 (-7,65 a -1,06)	-3,24 \pm 2,27 (-7,81 a 1,33)	Sí	Sí

EEM: error estàndard de la mitjana; IC: interval de confiança; MG: migalastat; TFGe: taxa de filtració glomerular estimada calculada amb l'equació CKD-EPI; TFGm: taxa de filtració glomerular mesurada amb iohexol; TSE: tractament de substitució enzimàtica.

Una anàlisi de subgrups basat en els resultats de la TFGe_{CKD-EPI}, suggereix que els pacients amb una baixa proteïnúria basal (<100 mg/24 h) es podrien beneficiar una mica més del tractament amb migalastat respecte a aquells pacients amb una elevada proteïnúria (\geq 100 mg/24 h) comparat amb el TSE.⁵

A continuació, es descriuen les variables secundàries estudiades més rellevants.

Variable combinada de valoració clínica

L'anàlisi del criteri de valoració clínica combinat sembla indicar un cert benefici del migalastat davant del TSE en el sistema renal, cardíac i cerebral. La proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment en la branca de migalastat va ser del 29% (10/34), mentre que en la branca de TSE va ser del 44% (8/18). A la taula 10, es desglossa el percentatge de pacients segons els esdeveniments.

Taula 10. Proporció de pacients de la població ITTm amb esdeveniments de la variable clínica combinada

Nombre de pacients amb esdeveniments, n (%)	MG (N = 34)	TSE (N = 18)
Renal	8 (24) (\uparrow proteïnúria; \downarrow TFG)	6 (33) (\uparrow proteïnúria; \downarrow TFG)
Cardíacs	2 (6) (arrítmia)	3 (17) (arrítmia, insuficiència cardíaca)
Cerebrovasculars	0 (0)	1 (6) (atac isquèmic transitori)
Mort	0 (0)	0 (0)
Qualsevol	10 (29)	8* (44)

* Un pacient va experimentar un esdeveniment renal i un altre un de cardíac.
MG: migalastat; TSE: tractament de substitució enzimàtica.

No es va notificar cap mort durant l'estudi.

Concentracions plasmàtiques de liso-Gb3

Els nivells del marcador van restar estables i baixos durant els 18 mesos de tractament en ambdós grups de pacients. Si es considera una variació dels nivells plasmàtics de liso-Gb3 \leq -1,0 nM, 69% (22/32) i 67% (12/18) dels pacients van continuar estables en la branca migalastat i de TSE, respectivament.

Índex de massa ventricular esquerra

Els resultats provinents de la branca de migalastat demostren una reducció de l'iMVE als 18 mesos de tractament respecte al valor basal (-6,6 g/m², IC 95%: -11 a -2,1), en canvi aquesta reducció no es va percebre en la branca de TSE (-2 g/m², IC 95%: -11 a 7). Dades obtingudes de l'informe EPAR conclouen que l'efecte observat es manté fins a 30 mesos sota el tractament amb migalastat (-3,77 g/m², IC 95%: -8,87 a 1,33).

Un anàlisi *post hoc* mostra que en el subgrup de pacients amb hipertròfia ventricular esquerra (N = 18) els resultats del canvi d'iMVE als 18 mesos de tractament respecte al valor basal són lleugerament superiors en la branca migalastat (-8,4 g/m², IC 95%: -15,7 a 2,6) que en la branca TSE (4,5 g/m², IC 95%: -10,7 a 18,4). No obstant això, no es va poder demostrar cap diferència estadísticament significativa degut al nombre limitat de pacients i a falta d'alguns valors.⁵

Resultats enregistrats pels pacients

No s'observen diferències en cap dels dos qüestionaris utilitzats (SF-36v2 i BPI) en cap de les dues branques de l'estudi. S'ha de tenir en compte que no s'inclouen pacients naïf i que tots rebien TSE previ a l'entrada de l'assaig.

Anàlisi combinada dels resultats⁵

Funció renal

Els resultats obtinguts de la funció renal mesurats amb TFG_{eCKD-EPI} indiquen que el tractament amb migalastat pot estabilitzar la funció renal tant en pacients TSE-naïf com en aquells pacients prèviament medicats amb teràpia enzimàtica (-1,2 ± 14,4 ml/min/1,73 m² i -0,4 [IC 95%: 2,27 a 1,48] ml/min/1,73 m², respectivament).

Una anàlisi *post hoc* assenyala que el tractament amb migalastat segueix la mateixa tendència en pacients més greus (TFG < 90 ml/min/1,73 m², proteïnúria ≥ 100 mg, amb afectació multiorgànica, i aquells amb mutacions associades al fenotip clàssic de l'MF).

Índex de massa ventricular esquerra

El migalastat ha demostrat disminuir l'iMVE en ambdós estudis pivot als 18/24 mesos de tractament, amb valors de -7,7 g/m² (IC 95%: -15,4 a -0,01) a l'estudi FACETS i -6,6 g/m² (IC 95%: -11,0 a -2,1) a l'estudi ATTRACT; i s'obtenen resultats lleugerament superiors en pacients amb hipertròfia ventricular esquerra.

Pacients amb malaltia multiorgànica (-7,7 g/m² ± 19,4) i aquells amb mutacions associades al fenotip clàssic de la malaltia (-10,1 g/m² ± 20,5) també van demostrar una disminució del iMVE semblant.

Limitacions dels estudis

No es va disposar del test validat per reconèixer les mutacions susceptibles a respondre al tractament amb migalastat fins que es van tancar els dos estudis pivot. Una anàlisi *post hoc* va posar de manifest que 17 pacients inclosos a l'estudi FACETS no eren susceptibles a respondre al tractament i quatre de l'estudi ATTRACT. Aquest fet provoca que els resultats de l'estudi FACETS es basin en el 75% dels pacients inclosos a l'aleatorització, encara que això no invalida els resultats d'eficàcia i seguretat de l'estudi.

La variable principal de l'estudi FACETS (proporció de pacients amb una reducció $\geq 50\%$ del nombre d'inclusions de GL3 en els capil·lars renals) és una variable histològica que exposa l'activitat farmacològica de migalastat, però no prediu el benefici clínic que suposa la utilització del fàrmac; no s'ha establert una correlació quantitativa de les inclusions de GL3 amb els resultats clínics dels pacients amb MF.

A l'estudi ATTRACT, no es va poder realitzar una anàlisi estàndard de no inferioritat degut a la grandària de la mostra. La companyia va presentar els seus propis criteris preespecificats de comparabilitat, un d'ells es defineix com la diferència entre els dos grups del canvi anual de TFG inferior a 2,2 ml/min/1,73 m². En aquest sentit, la diferència entre grups de la TFG mesurada amb l'equació CKD-EPI va ser de +0,63 ml/min/1,73 m², si es té en compte la definició mencionada anteriorment la diferència ha de ser menor de 2,2, això significa que l'IC 95% de la diferència no hauria d'incloure el 2,2. En aquest cas el límit inferior de l'IC 95% és de -2,5662 el qual excedeix el preespecificat per la companyia. L'EPAR, però, ho considera poc rellevant i, per tant, accepta la comparabilitat.

Tenint en consideració l'actual controvèrsia en relació amb la rellevància clínica dels resultats obtinguts amb la TSE, a l'estudi ATTRACT hagués estat interessant incloure un braç amb placebo i determinar l'efecte farmacològic net de les dues branques de tractament.

Existeix una gran variabilitat genotípica, fenotípica i en el curs clínic entre els pacients inclosos. Aquest fet podria limitar l'eficàcia observada del tractament, ja que en alguns pacients el fet de no veure progressió de la malaltia en períodes curts es podria atribuir a l'evolució natural del procés i no a la intervenció realitzada.

Utilitat pràctica dels resultats

En general, amb l'ús de migalastat, s'observa la millora de les variables histològiques i farmacodinàmiques i s'obtenen uns resultats comparables amb els obtinguts per al tractament enzimàtic. No obstant això, a l'estudi FACETS no s'assoleix l'objectiu principal i a l'estudi ATTRACT els resultats no necessàriament suggereixen una millora de la simptomatologia, ja que no s'estableix l'efecte farmacològic net.

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos en ambdós estudis són extrapolables a la població diana del tractament. No obstant això, la comparació amb els estudis previs d'MF amb el tractament enzimàtic és molt limitada atesa les diferències en edat, activitat α -Gal A i els nivells plasmàtics de liso-Gb3 en els pacients inclosos. A més, el

fet que en l'estudi de migalastat no s'hagin inclòs pacients amb insuficiència renal greu (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) encara limita més la comparabilitat.

S'ha de destacar l'elevada proporció de dones incloses als estudis. En la pràctica clínica habitual el sexe femení acostuma ha evolucionar més lentament, amb períodes d'estabilitat perllongats. Aquestes característiques dificulten la interpretació dels resultats obtinguts.

Les dosis utilitzades a l'estudi ATTRACT d'algalsidasa alfa i beta són les corresponents a la fitxa tècnica i les emprades al nostre entorn.

Pel que fa als símptomes gastrointestinals en la branca migalastat, s'observen millores en la diarrea i el reflux, però és incerta la rellevància clínica que suposen aquestes dades.

S'ha de considerar que l'MF necessita tractament al llarg de la vida i tant el baix nombre de pacients inclosos com la curta durada dels estudis genera incertesa sobre l'eficàcia i seguretat del tractament a llarg termini. En aquesta direcció es troben en marxa dos estudis d'extensió.

Manquen dades d'eficàcia de migalastat en morbiditat a llarg termini (necessitat d'iniciar tractament substitutiu renal, entre d'altres).

A data actual no està indicada la combinació terapèutica de la teràpia enzimàtica amb migalastat, malgrat els diferents mecanismes d'acció suggeririen una possible administració conjunta.

4. Avaluació de la seguretat

Perfil de seguretat als assaigs clínics

Les dades del perfil de seguretat de migalastat provenen de 386 persones exposades al fàrmac, d'aquestes, 168 eren pacients amb MF. Un total de 119 pacients han estat exposats al fàrmac durant mínim un any, amb una mitjana de 18 mesos. La majoria d'ells han rebut una dosi de 150 mg.

En aquest apartat ens centrarem amb els esdeveniments adversos (EA) dels estudis pivot.

Durant el primer període de l'estudi FACETS, el percentatge de pacients amb algun EA va ser semblant entre les dues branques (91%), en canvi els efectes adversos relacionats amb l'administració del fàrmac va ser superior a la branca de migalastat (44% davant de 27% en la branca placebo).

Els EA més freqüents ($\geq 10\%$) en la branca de tractament actiu van ser: la cefalea, la nasofaringitis, la nàusea, la fatiga, la pírèxia i la parestèsia. Destacar que la freqüència de cefalea i nasofaringitis va ser superior en la branca de migalastat que en la placebo (taula 11).

Taula 11. Esdeveniments adversos de l'estudi FACETS en el primer període de l'estudi

Esdeveniment, n (%)	Migalastat (N = 34)	Placebo (N = 33)
Cefalea	12 (35)	7 (21)
Nasofaringitis	6 (18)	2 (6)
Parestèsia	4 (12)	4 (12)
Nàusea	4 (12)	2 (6)
Fatiga	4 (12)	4 (12)
Pirèxia	4 (12)	1 (3)
Diarrea	3 (9)	1 (3)
Mal d'esquena	3 (9)	0
Insomni	3 (9)	2 (6)
Hematúria	3 (9)	0
Dolor orofaringi	3 (9)	2 (6)
Epistaxi	3 (9)	1 (3)
Tos	3 (9)	0
Fibril·lació auricular	2 (6)	0
Vertigen	2 (6)	3 (9)
Sequedat de boca	2 (6)	2 (6)
Estrenyiment	2 (6)	2 (6)
Distensió abdominal	2 (6)	1 (3)
Dolor abdominal	2 (6)	0
Astènia	2 (6)	1 (3)
Infecció tracte respiratori superior	2 (6)	3 (9)
Cistitis	2 (6)	0
Infecció tracte urinari	2 (6)	0
Augment de pes	2 (6)	1 (3)
Miàlgia	2 (6)	1 (3)
Mareig	2 (6)	1 (3)
Ansietat	1 (3)	1 (3)
Espasmes musculars	1 (3)	3 (9)

El percentatge d'EA durant el segon període va disminuir respecte al primer període indicant que aquests EA es poden resoldre de manera espontània al llarg del temps.

En l'estudi ATTRACT, el percentatge de pacients amb algun EA també va ser semblant entre la branca de TSE i la de migalastat (94% davant de 95%, respectivament). Els EA més freqüents ($\geq 10\%$) van ser: la nasofaringitis, la cefalea, el mareig, la grip, el dolor abdominal, la diarrea, les nàusees, la infecció del tracte respiratori superior i la infecció del tracte urinari.

En general, els EA notificats són lleus o moderats i de fàcil maneig a la pràctica clínica habitual.

A la fitxa tècnica només es destaca com a molt freqüent ($\geq 1/10$) la cefalea.

Esdeveniments adversos greus i morts

Es van notificar un total de 57 EA greus, tres dels quals es van relacionar amb el migalastat (fatiga i parestèsia en un pacient, i proteïnúria moderada en un altre pacient).

El percentatge d'EA greus va ser menor en el grup de pacients tractats amb migalastat que en el grup tractat amb TSE (19% davant de 33%).

Cap de les dues morts notificades durant els estudis es va relacionar amb el migalastat (un càncer de mama i l'altre de causa desconeguda).

Discontinuació del tractament

Es van realitzar molt poques interrupcions del tractament (n = 7) i la majoria es van relacionar amb l'MF i comorbiditats.

Manquen dades de seguretat en:

- Nens < de 16 anys
- Pacients amb TFG_e < 30 ml/min/1,73 m²
- Dones en període de lactància
- En tractaments de llarga durada

Altres efectes a destacar

No es van detectar canvis clínicament rellevants en valors de laboratori, examen físic, signes vitals o electroencefalograma.

El perfil de seguretat de migalastat és en general segur i ben tolerat, i la cefalea és l'esdeveniment advers més freqüent en els dos estudis. No obstant això, l'MF és un procés crònic, per aquest motiu es necessitarien dades del perfil de seguretat a més llarg termini.

5. Avaluació de fonts secundàries

Guies de practica clínica, consens i/o recomanacions

Actualment, es disposa de diferents recomanacions per al diagnòstic, tractament i seguiment de pacients amb MF, però aquestes es van publicar prèviament a l'autorització de migalastat per al tractament d'MF.^{2,6,12}

Avaluacions prèvies del fàrmac d'organismes independents

HAS (Haute Autorité de Santé)

Tenint en compte l'eficàcia i seguretat de migalastat, la comissió de la transparència recomana la seva inclusió com una alternativa terapèutica al TSE només en aquells pacients portadors d'una mutació susceptible a respondre al tractament.¹³

SMC (Scottish Medicines Consortium)

Accepta el migalastat sota un ús restringit dins el sistema nacional de salut d'Escòcia; en homes amb fenotip clàssic de la malaltia (activitat enzimàtica < 1%) el tractament hauria de començar en el moment del diagnòstic; en dones i homes amb fenotip no clàssic (amb

nivells elevats d'activitat enzimàtica) només s'hauria de començar el tractament si els pacients mostren un dolor incontrolat, evidència de malaltia renal, cardíaca o cerebrovascular, o amb símptomes gastrointestinals que puguin reduir significativament la seva qualitat de vida.¹⁴

NICE (National Institute for Health and Care Excellence; document confidencial fins a la seva publicació)

El comitè del NICE recomana la inclusió de migalastat en el sistema nacional de salut per al tractament de pacients majors de 16 anys amb mutacions susceptibles a respondre a la teràpia farmacològica. No obstant això, es comenta que hi ha certes limitacions i incerteses en l'evidència aportada i que es necessita més informació relacionada amb els beneficis del tractament a llarg termini. Es preveu una revisió de l'avaluació en tres anys.¹⁵

6. Àrea econòmica

Dades d'eficiència

No hi ha dades d'eficiència actualment publicades en el nostre entorn.

En el document consultiu preliminar del NICE es realitza una avaluació econòmica parcial on es calculen els beneficis incrementals d'ambdues tecnologies comparades: el migalastat i el tractament enzimàtic. El NICE planteja molts dubtes en el càlcul d'eficàcia de migalastat, així mateix suggereix que es podria assumir un benefici equivalent per a les dues tecnologies, i comenta que potser es podria atribuir un benefici incremental a migalastat, ja que s'administra per via oral i no per via endovenosa, com és el cas dels tractaments enzimàtics. També reclama que s'hauria d'avaluar el benefici i cost incremental del TSE per saber més detalls del comparador. En conclusió, l'avaluació del NICE no estableix una conclusió clara.¹⁵

7. Bibliografia

1. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, O'Rourke E, Sims K, Walter G. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel.* 2013; 22 (5): 555-64.
2. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. *Med Clin.* 2011;137 (4):178-183.
3. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 2014; 344 (1-2): 5-19.
4. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38 (11): 750-60.
5. Galafold (migalastat) Procedure No. EMEA/H/C/004059/0000. Assessment report for an initial marketing authorisation application. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2016.
6. Schiffmann R, Hugues DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, West ML, Wanner C, for Conference Participants. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91(2):284-93.
7. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010; 103 (9):641-59.
8. European Medicines Agency (EMA). Galafold. Ficha técnica o resumen de las características del producto. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2016.
9. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med.* 2016; 375: 545-55.
10. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2016; 0: 1-9.
11. Mehta A, West ML, Pintos-Morell, G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med.* 2010; 12 (11): 713-20.
12. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan P, 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. 27; 10:36.

13. Galafold (migalastat) indiqué dans le traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 16 ans et plus qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible. Commission de la Transparence. Avis 9 novembre 2016. France: Haute Autorité de Santé (HAS); 2016.
14. Migalastat, 123 mg hard capsules (Galafold). SMC No. 1196/16. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2016.
15. Migalastat for treating Fabry disease. Evaluation consultation document. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016.
16. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285 (21): 2743-9.
17. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008; 94(2):153-8.
18. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345 (1):9-16.
19. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (2):77-86.

Annex 1. Taula dels resultats més rellevants dels tractaments de substitució enzimàtica autoritzats

Autor, any	Grup experimental	Grup control	Durada	Disseny de l'estudi	Variable principal Altres variables	Resultats
Schiffmann, 2001 ¹⁶	Agalsidasa alfa, 0,2 mg/kg cada dues setmanes	Placebo	6 mesos	Fase II, aleatoritzat, cegament doble	Reducció dolor neuropàtic Funció renal Nivells de GL3	Reducció significativa del dolor (P = 0,02) Aclariment creatinina es manté constant en Aα i deteriorament en PBO Reducció del 50% Aα davant del 10% en PBO (P = 0,005)
Hughes, 2008 ¹⁷	Agalsidasa alfa, 0,2 mg/kg cada dues setmanes	Placebo	6 mesos	Fase II, aleatoritzat, cegament doble, unicèntric	Reducció dipòsits cardíacs GL3 MVE Nivells GL3 plasmàtics i urinaris	GL3 miocàrdica (nmol/μg proteïna); mitjana (DE): 0,58 (0,18) Aα vs. 0,63 (0,13) PBO Canvis respecte inici (g) mitjana: -11,5 Aα vs. 21,8 PBO, SIG Plasmàtics (nmol/ml); mitjana (DE): -6,22 (1,05) Aα vs. -0,55 (0,35). SIG. Urinaris (nmol/24 h); mitjana: 1.052 Aα vs. 25 PBO. SIG
Eng, 2001 ¹⁸	Agalsidasa beta 1 mg/kg cada dues setmanes	Placebo	20 setmanes	Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric	Aclariment dipòsits GL3 capil·lars renals TFG	69% Aβ vs. 0% PBO P < 0,001 Sense canvis en la TFG
Banikazemi, 2007 ¹⁹	Agalsidasa beta 1 mg/kg cada dues setmanes	Placebo	36 mesos	Fase IV, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric	Temps fins a esdeveniment renal, cardíac, CBV rellevant i mort*	Sense diferències entre grups del nombre d'esdeveniments

Aα: agalsidasa alfa; Aβ: agalsidasa beta; DE: desviació estàndard; MVE: massa ventricular esquerra; PBO: placebo; SIG: diferències significatives; TFG: taxa de filtració glomerular.

* Esdeveniment renal: increment 33% creatinina sèrica; cardíac: infart de miocardi, arrítmies, marcapassos, cardioversió de corrent continu, implantació desfibril·lador, angina inestable, empitjorament insuficiència cardíaca congestiva; CBV (cerebrovascular): ictus o accident isquèmic transitori.

Annex 2. Metodologia

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals d'octubre de 2016.

Les **fonts d'informació** considerades han estat:

MEDLINE/PubMed, The Cochrane Library, UpToDate, Centre for Reviews and Dissemination – HTA Database, TRIPDatabase, NICE Evidence, Google, Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, GENESIS, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Food and Drug Administration, França: Haute Autorité de Santé (HAS), Alemanya: IQWiG, UKMi, UK Medicines Information, All Wales Strategy Medicines Group, Scottish Medicines Consortium, Midland Therapeutic Review and Advisory Committee, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (Austràlia), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nova Zelanda), Drug and Therapeutics Bulletin, Medical Letter on Drugs and Therapeutics, La Revue Prescrire.

Guies de pràctica clínica: National Guidelines Clearinghouse, Guia Salut, Canal Salut, Google (cerca avançada).

Aquesta cerca s'ha completat amb la incorporació d'estudis identificats a partir de les bibliografies dels documents considerats rellevants. Amb tot, s'han identificat 103 documents, dels quals finalment se n'han considerat 19.

Dissenys inclosos:

Guies de pràctica clínica, revisions sistemàtiques, informes d'avaluació, assaigs clínics i articles originals.

Selecció dels assaigs clínics:

S'han inclòs els estudis que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivots
- **Tipus de participants:** pacients amb malaltia de Fabry
- **Tipus d'intervenció:** migalastat davant de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa)

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, i ha generat unes taules descriptives de les principals característiques i resultats dels estudis inclosos. En cas que per un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (vegeu la taula).

Taula. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència

1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts