Migalastat v terapii Fabryho choroby

MUDr. Lubor Goláň
II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Fabryho choroba je dědičné onemocnění s multiorgánovým postižením. Specifická léčba doposud spočívala pouze v intravenózní náhradě chybějícího enzymu alfa-galaktosidázy A. V brzké době se na našem trhu objeví perorální léčba migalastatem. Lék je určen jen pro některé mutace s reziduální aktivitou enzymu, na který se lék naváže, enzym stabilizuje a usnadní jeho transport do lyzosomů. Výsledky klinických studií jsou příznivé a naznačují, že by lék mohl výrazně zvýšit kvalitu léčby vybraných pacientů s Fabryho chorobou.

Klíčová slova: Fabryho choroba, specfická terapie, enzym-substituční léčba, migalastat.

Migalastat in the treatment of Fabry disease

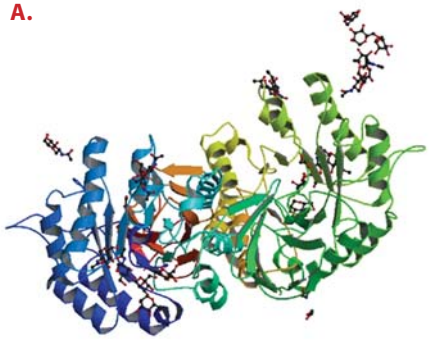
Fabry disease is an inherited disease with multiorgan involvement. Until now the only specific therapy was intravenous enzyme replacement. In a short time a new oral therapy with migalastat is expected on our market. The medication is indicated only for treatment of certain mutations with residual enzyme activity. It binds to the enzyme, stabilizes it and enhances its transportation to lysosomes. Results of clinical studies are favourable and indicate that the new medication migalastat could significantly increase the quality of care of selected patients.

Key words: Fabry disease, specific therapy, enzyme-replacement therapy, migalastat.

Fabryho choroba (FD) je dědičné lyzosomální onemocnění ze střádání. Jedná se o vzácnou chorobu, která může vést k vážnému postižení více orgánů, především ledvin a srdce (1). Prevalence FD se odhaduje na 1 případ na 40 tisíc nově narozených chlapců a 20 tisíc nově narozených dívek. S vyšším výskytem se setkáváme u určitých rizikových populací, např. pacientů s hypertrofií levé komory srdeční, u kterých byla v České republice nalezena prevalence 4 % (2). Příčinou onemocnění je mutace pro enzym alfa-galaktosidázu A (α-GAL A) (Obr. 1). Deficit enzymu vede k hromadění globotriaosylceramidu (Gb-3) v lyzosomech různých orgánů s následným poškozením. Klasická forma choroby s postižením mnoha orgánů je progresivním onemocněním, které vede k selhání ledvin a k předčasnému úmrtí. Existují formy s pozdním začátkem („late onset"), u kterých je postižení mírnější. Variabilita klinického obrazu je poměrně velká a závisí na typu mutace, která určuje případnou reziduální aktivitu enzymu. Gen je lokalizován na chromozomu X, přesto onemocněním trpí také ženy. To se vysvětluje X inaktivací, která ponechává v buňce aktivní jen jeden X chromozom. Podezření na FD na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření po-

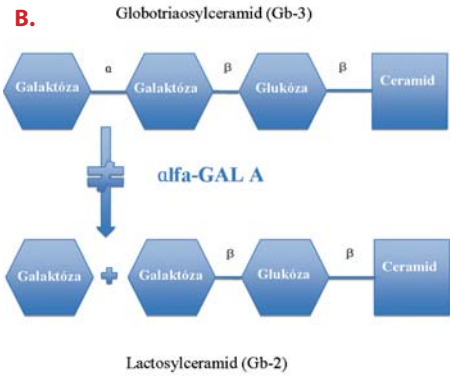
Obr. 1a. *Alfa-galaktosidáza A je hydroláza, která štěpí terminální alfa-galaktosyl glykolipidů a glykoproteinů. A. prostorová dimerická struktura enzymu B. Účinek enzymu na Gb-3. Se svolením autora (www.pdb.org)*

A.



Obr. 1b. *Alfa-galaktosidáza A je hydroláza, která štěpí terminální alfa-galaktosyl glykolipidů a glykoproteinů. B. Účinek enzymu na Gb-3. Se svolením autora (www.pdb.org)*

B.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lubor Goláň, lubor.golan@vfn.cz
II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(3): 167–170
Článek přijat redakcí: 22. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2017

tvrdíme stanovením aktivity enzymu α-GAL A v plazmě a leukocytech. Toto vyšetření je spolehlivé u mužů, avšak u žen existuje široká oblast překryvu se zdravou populací a k potvrzení diagnózy je nutné doplnit molekulárně genetické vyšetření. Můžeme použít také metodu spočívající v analýze suché krevní kapky.

Existuje specifická léčba substitucí chybějícího enzymu (3). K dispozici jsou v současné době 2 preparáty, agalsidáza alfa a agalsidáza beta. Lék je vyráběn na tkáňových kulturách a podává se intravenózně ve 2týdenních intervalech. Léčba je účinná, pokud se zahájí před rozvinutím ireverzibilních změn v orgánech.

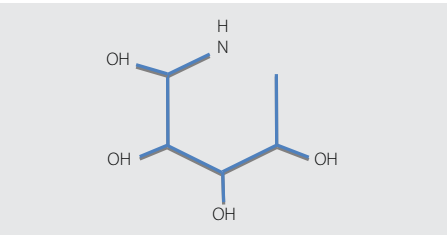
V posledních letech se zkoušejí šaperony. Jedná se o malé molekuly, které se navážou na endogenní, popř. exogenně podaný enzym, dokáží ho stabilizovat a zvýšit jeho účinnost (5). Tuto léčbu lze použít ale jen u forem onemocnění, u kterých je přítomna reziduální aktivita enzymu. Jedná se v současné době o 269 tzv. předmětných mutací. K ověření, zdali je mutace k léčbě vhodná, můžeme použít webové stránky s adresou www.galafoldamenabilitytable.com (6). Tyto informace jsou také k dispozici v SPC a na stránkách www.sukl.cz pod názvem léku Galafold.

Složení šaperonů

Migalastat byl poprvé izolován v r. 1988 jako produkt fermentace bakterie *Streptomyces lydicus*. Chemicky se jedná o malou molekulu, která je derivátem D-galaktózy (7). V benzenovém jádře je jeden uhlík nahrazen dusíkem (obr. 2). Tento aminosacharid, který byl nazván 1-deoxygalactonojirimycinem, se reverzibilně váže na aktivní místo enzymu α-GAL A, který inhibuje, stabilizuje a usnadňuje jeho transport do lyzosomů. V lyzosomech vlivem nižšího pH disociuje a enzym α-GAL A může být zase aktivní (8).

Migalastat má větší distribuční objem (76,5–133 litrů) než rekombinantní vyrobený enzym, čímž by mohl lépe pronikat do tkání a mít potenciálně větší účinnost. Jeho biologická dostupnost je 75 %, pokud se užívá před jídlem. Vazba na proteiny v plazmě je zanedbatelná. Jen malá část je metabolizována (4 %). Většina léku (77 %) se vylučuje močí, menší část stolicí (20 %). Poločas vylučování je 3–5 hodin po jednotlivé dávce. Podává se perorálně v dávce 123 mg ob den vždy ve stejnou denní dobu. Nepodává se u nemocných s významně sníženou glomerulární filtrací (pod 0,5 ml/s). Je prvním z léků této skupiny, který byl v roce 2016 v Evropě schválen k monoterapii Fabryho choroby pro pacienty starší než 16 let. Pro mladší pacienty nebyl lék testován. K současnému podání s ERT není lék zatím schválen, nicméně probíhá preklinické stadium výzkumu užití kombinace migalastatu a ERT.

Obr. 2. *Migalastat je derivátem D-galaktózy a jedná se o aminosacharid*



Klinické studie

Studie FACET 011 a studie ATRACT 012 se zabývaly účinkem a bezpečností léčby migalastatem u dospělých nemocných s vhodnými mutacemi. U první studie bylo srovnání s placebem a u druhé studie s enzym-substituční terapií (ERT). Dávka migalastatu byla u obou studií 150 mg ob den.

Studie 011 trvala 24 měsíců a jednalo se o naivní pacienty, tedy takové, kteří nebyli léčeni ERT (9, 10). Prvních 6 měsíců bylo zaslepeno a pacienti byli léčeni migalastatem nebo placebem. Poté následovala otevřená fáze, kdy byli všichni pacienti léčeni migalastatem 6 měsíců s prodloužením o dalších 12 měsíců. Primárním cílem byla více než 50% redukce inkluzí Gb-3 v intersticiálních kapilárách ledvin. Jako sekundární cíle se hodnotily renální funkce, hmotnost levé komory srdeční, gastrointestinální symptomy a klinické příhody. Zařazeno bylo celkem 67 pacientů. Novou metodikou molekulárně genetického vyšetření, která byla k dispozici až po začátku studie, bylo zjištěno, že pouze 50 pacientů mělo vhodnou mutaci k léčbě migalastatem.

Primárního cíle bylo po 6 měsících dosaženo u 13 ze 32 pacientů (41 %) na migalastatu a u 9 ze 32 pacientů (28 %) na placebu. Statisticky nebyl rozdíl mezi migalastatem a placebem signifikantní. Nicméně post-hoc analýza jen u pacientů s vhodnými mutacemi prokázala významnou redukci Gb-3 inkluzí v ledvinách po 6 měsících i v další fázi studie (po 12 měsících). Současně došlo k poklesu plazmatické hladiny lyso-Gb-3, který se považuje za nejvhodnější biomarker. Renální funkce se mezi skupinami po 6 měsících nelišily, ale tato doba k posouzení rozdílu mezi léčbou a placebem byla pravděpodobně příliš krátká. Následně během dalších 18 měsíců byl zaznamenán jen mírný pokles GFR (-0,3 ± 0,66, resp. 1,5 ± 1,5 ml/s/1,73 m^2). V této fázi studie sice nebyla k dispozici kontrolní skupina, ale pokles byl menší než u neléčených kohort v literatuře. Index hmotnosti levé komory se významně snížil (o 7,7 ± 3,7 g/m^2). Pokud se hodnotili pacienti s hypertrofií levé komory, byl tento rozdíl ještě významnější (-18,6 ± 8,3 g/m^2). Snížila se závažnost průjmů, gastroezofageálního refluxu i zažívacích obtíží. Léčba migalastatem byla dobře tolerována, vyskytlo se několik nezávažných i závažných příhod. Během prvních 6 měsíců se vyskytlo celkem 7 nežádoucích příhod u pacientů na migalastatu a 16 příhod během následujících 18 měsíců. Z toho 2 příhody byly v možné souvislosti s užíváním migalastatu. 2 pacienti léčbu pro nežádoucí příhodu nesouvisející s léčbou migalastatem přerušili. Nejčastější nežádoucí příhodou byla bolest hlavy (asi 10 % pacientů), méně často se jednalo o nespecifické symptomy, jako jsou závratě, nevolnost nebo také deprese (od 1 % do 10 % pacientů).

Studie 012 se zabývala účinkem a bezpečností migalastatu ve srovnání s pacienty léčenými ERT (agalsidasou alfa nebo agalsidasou beta) (10). Pacienti na stabilní dávce ERT byli randomizováni k terapii migalastatem nebo pokračování ERT během 18 měsíců, po které následovala fáze, kdy byli všichni pacienti léčení migalastatem. Primárním cílem bylo srovnání účinku migalastatu s ERT na renální funkce. Do studie bylo zařazeno 57 pacientů. Dodatečným molekulárně genetickým vyšetřením dle nové metodiky bylo zjištěno, že 4 pacienti neměli vhodnou mutaci. 56 % pacientů tvořily ženy a 88 % pacientů mělo multiorgánové postižení. Migalastat a ERT měly podobný účinek na renální funkce, ať byla glomerulární filtrace odhadována podle CKD-EPI, MDRD nebo stanovena měřením. Index hmotnosti levé komory klesl signifikantně oproti výchozí hodnotě u pacientů na migalastatu (-6,6 g/m^2) a nezměnil se ve skupině pacientů na ERT. Klinické příhody (kombinovaný cíl předem definovaných renálních, kardio nebo cerebrovaskulárních příhod) se vyskytly ve 29 % u pacientů na migalastatu a 44 % pacientů na ERT. Plazmatická hladina

Gb-3 i lyso-Gb-3 zůstala nízká a stabilní i po přechodu z ERT na migalastat. Výjimku tvořili 2 pacienti s nevhodnými mutacemi, u kterých došlo k nárůstu plazmatické hladiny lyso-Gb-3 po přechodu z ERT na migalastat. Zdravotní stav pacientů hodnocený pomocí dotazníků (SF-36 a „Health Survey by QualityMetric" a „Brief Pain Inventory") se mezi skupinami pacientů na migalastatu a ERT nelišil.

Léčba byla dobře snášena a výskyt nežádoucích příhod se mezi skupinami nelišil. Závažné nežádoucí příhody byly méně časté u pacientů na migalastatu (19 % vs. 33 %). Žádné závažné nežádoucí příhody nebyly v souvislosti se studovaným lékem. Během studie se nevyskytlo žádné úmrtí.

Závěr

Migalastat je indikován k dlouhodobé léčbě dospělých a dospívajících od 16 věku s prokázanou Fabryho chorobou a potvrzenou předmětnou mutací.

Migalastat patří mezi první specifickou perorální formu léčby Fabryho choroby. Oproti současně dostupné enzymatické substituční léčbě má několik teoretických výhod. Jeho biologická dostupnost by mohla být díky většímu distribučnímu objemu lepší a podává se perorálně. Nevýhodou je, že funguje jen u předmětných mutací a oproti klasické enzymatické léčbě jsou zkušenosti s lékem omezené. Nicméně výsledky klinických studií fáze 3 prokazují, že by si lék mohl získat významné místo v léčbě Fabryho choroby.

Preparát byl v České republice registrován a v současné době se čeká na stanovení úhrady. Předpokládá se, že předpis léku bude vázán na specializované centrum zabývající se léčbou Fabryho choroby.

LITERATURA

1. MacDermot KLD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease:clinical manifestations and impact of disease on a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001; 38: p. 750–760.
2. Paleček T, Honzíková J, Poupětová H, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). J Inherit Metab Dis 2014; 37: 455–460.
3. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001; 345: 9–16.
4. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 77–86.
5. Warnock DG, Bichet DG, Holida M, Goker-Alpan O, et al. Oral Migalastat HCl Leads to Greater Systemic Exposure and Tissue Levels of Active α-Galactosidase a in Fabry Patients when Co-Administered with Infused Agalsidase. PLoS ONE. 10(8): e0134341. Bibcode:2015PLoSO.1034341W.
6. Galafold Amenability Table". Amicus Therapeutics. www.galafoldamenabilitytable.com.
7. Asano N. Naturally occuring iminosugars and related alkaloids: structure, activity and applications. In Compain P, Martin OR. Iminosugars: from synthesis to therapeutic applications. Wiley and Sons. p. 17. ISBN 0-470-03391-6.
8. Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, et al. (2009). The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. Journal of Inherited Metabolic Disease. 32(3): 424–440. doi:10.1007/s10545-009-1077-0. PMID 19387866.
9. Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, et al. (2012). Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on α-galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. Orphanet Journal of Rare Diseases. 7: 91. doi:10.1186/1750-1172-7-91. PMC 3527132. PMID 23176611.
10. Germain DP, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat N Engl J Med 2016; 375: 545–555.
11. Hughes DA, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. J Med Genet 2016; 0: 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0134341. PMC 4529213. PMID 26252393.